

ANNEE 1975

N°

16

Geneviève BENARD

A PROPOS D'UN CAS DE TRISOMIE 13

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
AMIENS LE 19 MARS 1975

ANNEE 1975

N°

Geneviève BENARD

A PROPOS D'UN CAS DE TRISOMIE 13

THESE POUR LE DOCORAT EN MEDECINE
AMIENS LE 19 MARS 1975

Président du Jury : M. le Professeur BERNASCONI
Juges : Mme le Professeur VENDRELY
: M. le Professeur PIUSSAN
: M. le Professeur BOULANGER

Georges BERNARD

A PROPOS D'UN CAS DE TRISOMIE 13



THESE POUR LE DEGRAT EN MEDECINE
AMSTERDAM LE 16 MARS 1912

Président du Jury : M. le Docteur DE MEYER
Membre du Jury : M. le Docteur VERNER
M. le Docteur BERNARD
M. le Docteur BOUWMEESTER

A MON MARI , A MES ENFANTS

avec tout mon amour .

A MES PARENTS

Ils m'ont toujours entourée de leur affection .

Qu'ils reçoivent ici un témoignage de ma profonde reconnaissance .

A MES SOEURS

A MES BEAUX-PARENTS , BELLES-SOEURS et BEAUX-FRERES

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545912_0013

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BERNASCONI

Titulaire de la chaire de Cardiologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service
Croix de Guerre 39-45
Chevalier de l'ordre des Palmes Académiques
Chevalier de l'ordre du Mérite

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter
la présidence de ce jury et nous vous en remercions.

Nous avons été profondément marquée
par la clarté de l'enseignement dont nous avons pu
bénéficier auprès de vous .

Nous vous prions de trouver ici l'expres-
sion de notre profond respect .

A NOTRE JUGE

Madame le Professeur C.VENDRELY

Maître de Conférence , Agrégé d'Histologie
Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Chevalier de l'ordre des Palmes Académiques

Vous avez accepté de juger ce travail .

Vous nous avez reçue avec simplicité et
bienveillance .

Veillez trouver ici nos remerciements les
plus sincères et les plus respectueux .

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Ch.PIUSSAN

Maître de Conférence , Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Croix de Valeur Militaire

Nous avons suivi avec le plus grand intérêt votre enseignement qui nous a donné le goût de la pédiatrie .

Vous avez accepté avec bienveillance de juger cette thèse .

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance .

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur J.Ch.BOULANGER

Maître de Conférence , Agrégé de Gynécologie-
Obstétrique
Accoucheur des Hôpitaux

Durant nos années d'étude , nous avons
pu apprécier la valeur de votre enseignement .

Vous avez su rester toujours accessible
aux étudiants .

Vous avez bien voulu juger ce travail et
nous vous en remercions .

Veillez croire en notre profond respect .

PLAN

PLAN

INTRODUCTION

1

GENERALITES

4

I. Les chromosomes , moyens d'étude ; le caryotype .

5

II. Les différents types d'anomalies chromosomiques

11

1. Les anomalies de nombre

- les trisomies
- les anomalies complexes
- les monosomies
- les triploidies et tétraploidies
- les mosaïques et les chimères

2. Les anomalies de structure

III. Fréquence de ces aberrations

20

1. En général

2. De la trisomie 13 en particulier

IV. Facteurs étiologiques

23

1. Des aberrations chromosomiques en général

2. De la trisomie 13

UN CAS DE TRISOMIE 13	28
I. Observation	29
II. Iconographie	42
COMMENTAIRES . REVUE DE LA LITTERATURE .	43
I. Le tableau clinique :	44
1. extrémité céphalique	
2. le tronc	
3. les membres	
4. les anomalies viscérales :	
- cardio-vasculaires	
- cérébrales	
- urinaires	
- génitales	
- autres	
II. Les symptômes biologiques :	53
1.persistance d'hémoglobine foetale	
2.projections nucléaires des neutrophiles	
3.autres	
III. Le caryotype	57
1. caryotype à 47 chromosomes	
2. caryotype à 46 chromosomes	
3. trisomies partielles	
4. mosaïques	
5. associations	
IV. L'évolution	61
V. Les formes cliniques	61
CONCLUSION	64
BIBLIOGRAPHIE	I

INTRODUCTION

Ce n'est qu'au début du XXème siècle , quand furent découvertes les lois de Mendel , que la génétique en tant que science de l'hérédité a connu son véritable développement . C'est à ce moment-là que devint systématique l'étude des chromosomes humains , étude rendue difficile par le peu de moyens techniques dont on disposait alors .

Le nombre de ces chromosomes est resté longtemps incertain et ce n'est qu'en 1956 qu'il fut acquis définitivement , après les travaux de Tjio et Levan , qu'il était de 46 , soit 23 paires .

Il a fallu attendre 1959 pour qu'une application clinique en soit tirée par Lejeune , Gautier et Turpin lors du rattachement du mongolisme à une aberration chromosomique : la trisomie 21 .

Puis , c'est en 1960 que Patau fit la première description de trisomie 13 , en associant le syndrome clinique à la présence d'un chromosome supplémentaire du groupe D , chromosome qui a ensuite été identifié comme appartenant à la 13ème paire .

Depuis , de nombreux autres cas ont été publiés ; Lafourcade (97) en dénombra 28 en 1964 , Kahn (89) dans sa thèse en étudia 35 en 1964 , Sénécal (157) 50 en 1968 et Taylor (168) 120 en 1970 .

Après avoir défini les principales aberrations des chromosomes , nous rapporterons le cas d'un nouveau-né de sexe masculin , polymalformé , chez

lequel il a été mis en évidence un chromosome surnuméraire appartenant à la 13ème paire .

Son caryotype est donc : 47 , XY , 13+

Nous étudierons ensuite la trisomie 13 à travers la littérature .

GENERALITES

Ce chapitre comporte certains rappels qui pourraient sembler superflus . Ils nous ont néanmoins paru utiles pour bien poser le problème de la trisomie 13 .

I. LES CHROMOSOMES . MOYENS D'ETUDE . LE CARYOTYPE .

L'étude des chromosomes , ou établissement du caryotype (carte chromosomique d'un sujet) , peut se pratiquer de différentes manières .

Il faut tout d'abord effectuer une culture de cellules : fibroblastes à partir de fragments de peau , ou lymphocytes à partir de sang ou de moëlle osseuse . Puis une addition de colchicine stoppe la croissance des cellules au stade de métaphase précoce , stade où la division du chromosome est bien visible . On provoque ensuite la dispersion des chromosomes par un choc hypotonique et , après coloration et photographie , il est possible d'établir le caryotype .

A ce stade de métaphase précoce , le chromosome se présente de la façon suivante :

chaque chromosome est déjà divisé en deux chromatides filles unies par un seul point , le centromère , qui permet de définir un bras court p et un bras long q (figure n°1) .

Les chromosomes sont définis par leur taille , leur forme et la situation du centromère par rapport au reste du chromosome . Cette situation est définie par l'indice centromérique qui est le rapport entre la longueur du bras court et la longueur totale du chromosome , soit $\frac{p}{p + q}$. Cet indice varie entre

chromatides

bras court

centomètre

bras long

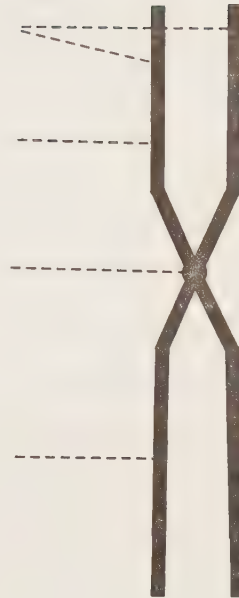


Figure n°1

0 (centromère terminal définissant un chromosome télocentrique) et 0,5 (centromère médian définissant un chromosome métacentrique) .

Une classification internationale a été établie à Denver en 1960 par une Commission de cytogénéticiens .

Chaque paire de chromosomes autosomiques porte un numéro de 1 à 22 . Ils sont classés par ordre de taille décroissante (les plus grands sont ceux de la paire n°1) .

La 23ème paire est formée par les chromosomes sexuels ou gonosomes . Ils sont désignés par les lettres X et Y , la femme possédant deux chromosomes X , l'homme un chromosome X et un chromosome Y .

Les 22 paires d'autosomes sont elles-mêmes classées en sept groupes désignés chacun par une lettre :

- le groupe A comporte les paires n° 1 , 2 et 3 . Ce sont les plus longs et leur centromère est en position médiane .

- le groupe B comprend les paires n° 4 et 5 dont les chromosomes sont un peu plus courts et le centromère en position submédiane ou métacentrique .

- le groupe C est le plus important : il comprend les paires n° 6 à 12 . La taille des chromosomes est moyenne et le centromère est submédian . Il est difficile de les reconnaître entre eux et de les numéroter .

- le groupe D réunit les paires n° 13 , 14 et 15 . Ils sont plus petits que les précédents et leur centromère est reporté vers l'une des extrémités. Ils sont dits acrocentriques . Ils présentent donc un bras long et un bras court . Il est difficile de les différencier et de les numéroter . On les appelle les grands acrocentriques par rapport aux chromosomes du groupe G qui sont aussi acrocentriques mais plus courts .

- le groupe E comprend les paires n° 16, 17 et 18 . Ils sont plus courts et leur centromère est en position médiane pour la paire n° 16 , submédiane pour les paires n° 17 et 18 . Il existe entre eux de minimes différences de taille permettant de les numéroter .

- le groupe F est formé par les paires n° 19 et 20 . Ils sont plus courts et leur centromère est en position médiane de telle sorte que leur forme rappelle celle d'une croix de Saint André .

- le groupe G , enfin , comprend les paires n° 21 et 22 . Ce sont les plus petits des autosomes . Ce sont les petits acrocentriques .

De plus les chromosomes des groupes D et G prolongent leurs bras courts par un filament qui porte à son extrémité une formation chromatiniennne , le satellite .

Le chromosome 13 a un satellite proéminent sur son bras court , le chromosome 14 un petit satellite et le chromosome 15 en est dépourvu ; le chromosome 21 possède également un satellite sur son bras court .

De nouvelles techniques ont permis de mieux différencier les paires de chromosomes entre elles . Par exemple , à l'aide de thymidine tritiée , il est possible de déterminer le moment de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique , moment qui varie suivant le chromosome . Plus récemment , grâce aux progrès de la technique (microscopes à fluorescence), on a pu étudier la structure en bandes des chromosomes . Cette méthode a permis d'obtenir des résultats beaucoup plus précis sur la structure des chromosomes et il est maintenant plus facile de les numérotter .

Néanmoins des difficultés persistent , elles sont dues aux variantes qui peuvent exister :

- le nombre et la taille des satellites sont variables , sans que l'on puisse parler d'anomalies .
- beaucoup d'anomalies mineures ont été décrites ; les variations portant sur les bras courts des chromosomes acrocentriques (groupe D et G) ont été signalées à plusieurs reprises , telle l'augmentation de longueur d'un bras court d'un chromosome D ou G (Dp+ ou Gp+) . La fréquence de cette variante a été estimée à 13,3 % par Lubs et Ruddle (108) .

De même un bras court anormalement court a été rapporté pour les chromosomes D et G dans des cas très variés et chez des sujets normaux . La fréquence du Dp- serait de l'ordre de 0,08 % pour Lubs et Ruddle .

Toutes ces variations se transmettent à la manière d'un gène autosomique dominant . Bien qu'on les considère comme des variantes normales , elles peuvent correspondre à des remaniements de structure discrets . On peut très bien imaginer qu'un chromosome Dp+ par exemple est en fait constitué d'un D qui a reçu sur son bras court du matériel chromosomique provenant d'un autre chromosome qui l'a perdu . Si ce chromosome amputé migre avec le chromosome Dp+ lors de la méiose , le caryotype est équilibré et l'individu est normal .

Si , par contre , le chromosome Dp+ migre avec l'homologue "normal" du chromosome amputé , l'individu aura trop de matériel génétique et pourra être anormal , l'anomalie phénotypique dépendant de l'origine du matériel chromosomique en excès .

CLASSIFICATION SYMBOLIQUE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

(tableau p.10)

La nomenclature internationale d'abord proposée à Denver en 1960 a été complétée aux conférences de Londres en 1963 et de Chicago en 1966 .

Le nombre total de chromosomes est indiqué le premier , puis , après une virgule , le nombre et le type des gonosomes , ensuite , après une autre virgule , les anomalies éventuelles désignées par des symboles particuliers pour chacune d'elles (tableau 1) .

Symbole	Signification	Exemples
P q	Caryotype masculin normal. Caryotype féminin normal. Bras court. Bras long.	46,XY. 46,XX.
+ ou —	Placé après la désignation d'un autosome : chromosome en excès ou perdu. Placé après un bras, ce bras porte du matériel chromosomique en trop ou en manque.	47,XY,21+ : trisomie 21 libre 45,XX,D— : monosomie D. 46,XY,Dq+ : chromosome D trop long. 46,XY,18p— : délétion bras court d'un 18.
/	Indique une mosaïque.	45,X/46,XX : mosaïque haplo diplo X.
?	Doute sur l'existence d'un remaniement ou sur l'identité d'un chromosome.	
*	Indique une anomalie expliquée dans le texte.	
ace r	Fragment acentrique. Anneau.	46,XY,Dr : chromosome D en anneau. 47,XY,Dr,Dr+ : deux chromosomes D en anneau.
cen h	Centromère, fragment centrique. Constriction secondaire ou région hétérochromatique.	2qh : constriction secondaire sur le bras long d'un chromosome 2.
dic end	Chromosome dicentrique. Endoreduplication.	
inv(p+q—) inv(p—q+)	Inversion péricentrique.	46,XYinv(p+q—) : inversion péricentrique du chromosome Y.
mar mat pat s	Chromosome « marqueur ». Origine maternelle. Origine paternelle. Satellite.	46,XY,Gs+ : chromosome G avec double satellite.
t	Translocation.	45,XY,D-.D-.t(DqDq+) : translocation dite par fusion centrique entre deux chromosomes du groupe D. 46,XY,t(17p+;18p-) : translocation entre le bras court d'un 17 et celui d'un 18.
tri	Chromosome tricentrique.	

Nomenclature des aberrations chromosomiques (Conférence de Chicago - 1966)

II. LES DIFFERENTS TYPES D'ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Les aberrations se produisent lors de la fabrication des gamètes , lors de la fécondation ou au cours des premiers stades de l'embryogénèse . Il en existe deux grandes catégories :

- numériques
- structurales .

Si les premières sont aisément reconnues à l'examen du caryotype , les secondes sont parfois plus difficiles à préciser . Néanmoins , grâce à la découverte de la structure en bandes des chromosomes , ces anomalies commencent à être un peu mieux connues .

Dans toutes ces anomalies , il existe une perte ou une surcharge génique . Certaines de ces aberrations ne sont observées que sur les produits d'avortement . Celles qui sont viables entraînent toujours un retard mental et des dysmorphies .

1. LES ANOMALIES DE NOMBRE

a) La trisomie est la plus fréquente des anomalies numériques . Elle est définie par la présence d'un chromosome en trois exemplaires au lieu de deux .

Habituellement les trisomies sont régulières ou libres , c'est-à-dire que le nombre des chromosomes est de 47 .

On écrit le caryotype d'un trisomique en ajoutant après le symbole des chromosomes sexuels l'élément en excès suivi du signe + .

Exemple : 47 , XY , 13+ .

Si le chromosome n'est pas identifié avec certitude , on écrit le

groupe auquel il appartient : 47 , XY , D+ . Si l'on est pas sûr du groupe , on fait précéder ce dernier d'un point d'interrogation : 47 , XY , ? D+.

Il arrive que le chromosome en excès ne soit représenté que par un fragment . Il s'agit alors de trisomie partielle . Ce fragment peut être libre ou fixé sur un autre chromosome , il s'agit alors d'une translocation .

MECANISME D'APPARITION

Les trisomies libres homogènes , c'est-à-dire présentes dans toutes les cellules d'un individu , totales ou partielles , sont le fait d'une non-disjonction lors de la méiose aboutissant à la formation des gamètes qui ont contribué à former le zygote .

Rappelons comment s'effectue une méiose normale (figure n° 2) :

- une première division se produit , elle est dite réductionnelle car elle va réduire le nombre des chromosomes de moitié . Les cellules filles seront haploïdes , c'est-à-dire à n chromosomes au lieu de $2n$. Au cours de cette division , des échanges de gènes se produisent sous forme de crossing-over.
- puis une deuxième division se produit qui ne diffère pas d'une mitose ordinaire .

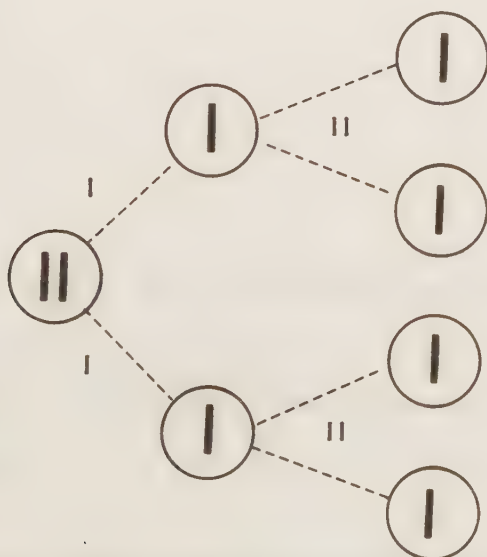
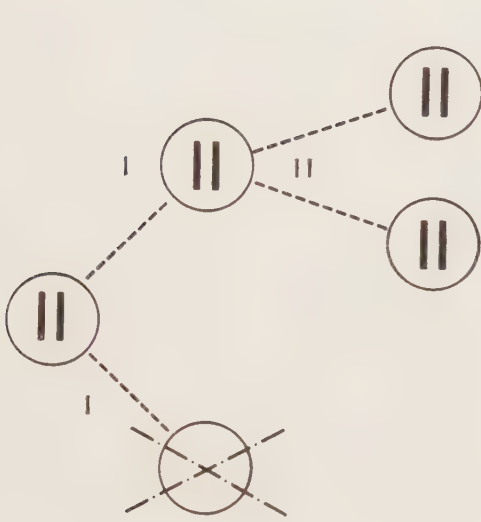


Fig.n°2 : Schéma de la méiose normale

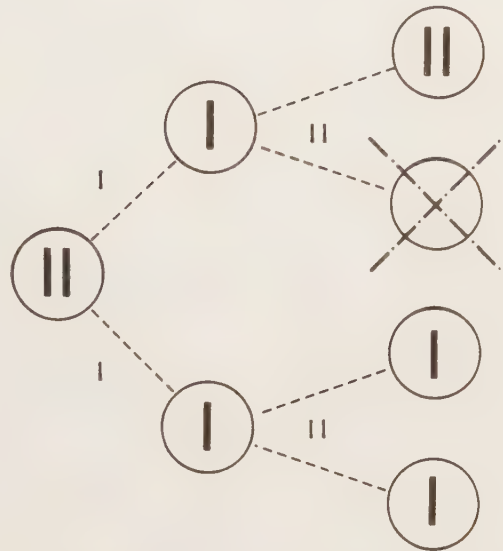
On obtient donc quatre cellules filles à n chromosomes .

Le phénomène de non-disjonction peut se produire lors de la première ou lors de la deuxième division méiotique (figures n° 3 et 4) :



non-disjonction au cours de la première division méiotique.

Figure n°3



non-disjonction au cours de la deuxième division méiotique.

Figure n°4

Une seule paire de chromosomes est représentée pour la clarté du schéma , mais il faudrait multiplier par 23 . Il est bien évident que ce phénomène de non-disjonction peut affecter une seule ou plusieurs paires de chromosomes , du moins théoriquement .

Il semble , d'après Lejeune (103) et de Grouchy (73) , que la non-

disjonction se produise de préférence lors de la deuxième division .

Ce phénomène peut survenir lors des toutes premières divisions du zygote . On assistera à la formation d'une mosaïque à trois lignées cellulaires : normale , trisomique , et monosomique . Si la monosomie n'est pas viable , ce qui est souvent le cas , elle sera éliminée et la mosaïque comprendra seulement deux lignées (figure n° 5) ;

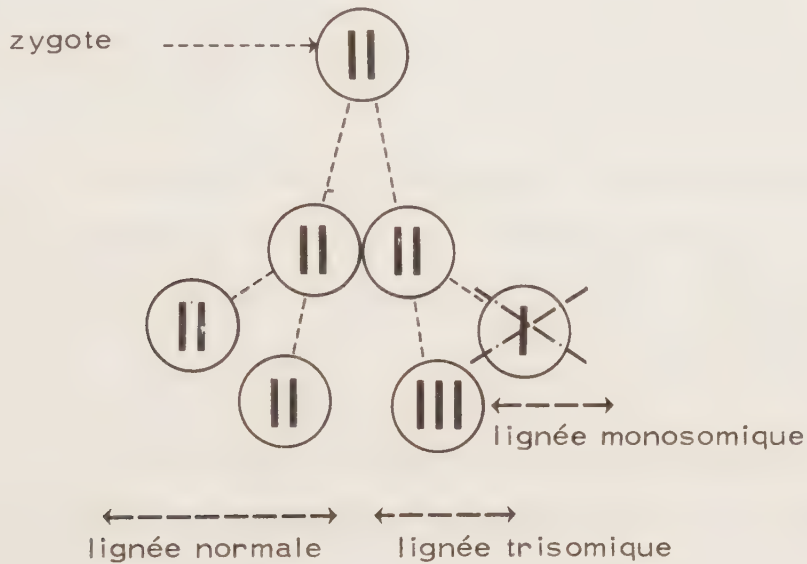


Figure n° 5

Si ce phénomène se produit lors de la toute première division de l'oeuf , et que la lignée monosomique disparaisse , il ne persistera que la lignée trisomique et la preuve de l'existence antérieure de cette mosaïque ne pourra pas être faite (figure n° 6) :

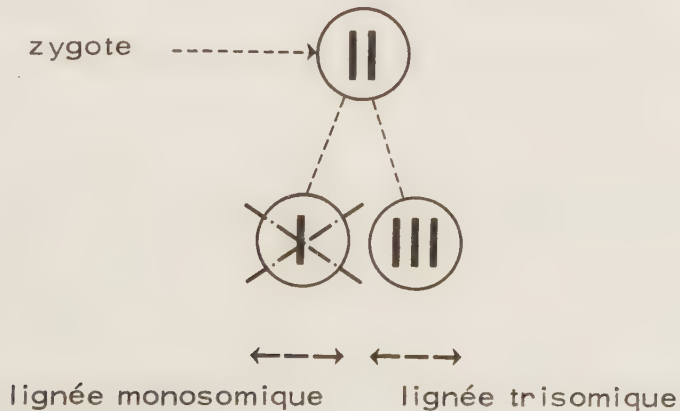


Figure n° 6

b) les anomalies complexes portent surtout sur les chromosomes sexuels : 48 , XXXX .

Ces anomalies s'expliquent habituellement par des non-disjonctions successives .

c) les monosomies sont définies comme l'absence d'un chromosome d'une paire telle que le nombre total des chromosomes est $2n-1$ (ne pas confondre avec les cellules haploïdes où ce nombre est de n chromosomes) .

Les monosomies autosomiques sont considérées comme non viables . Par contre , les monosomies gonosomiques sont bien connues . Par exemple la monosomie pour le chromosome X , qui s'écrit 45 , XO : c'est le Turner classique .

Le mécanisme de constitution d'une monosomie peut être une non-disjonction survenue lors de la méiose , le gamète nullosomique étant la réciproque du gamète disomique .

Un chromosome peut aussi se perdre par retard de migration au moment de l'anaphase (chromosome traînard) .

d) les autres anomalies affectent toutes les paires chromosomiques . Ce sont les triploïdies (nombre total de chromosomes = $3n$) et les tétraploïdies (nombre total de chromosomes = $4n$) qui ne sont compatibles avec la vie qu'en cas de mosaïque .

L'origine en est variable : non-expulsion d'un globule polaire par exemple .

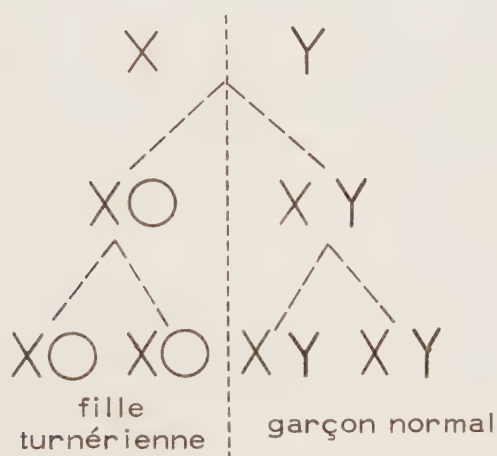
e) les mosaïques et les chimères sont définies par l'existence de

deux populations ou plus de caryotype différent chez un même individu .

- la mosaïque est l'association chez un même sujet de deux ou plusieurs populations cellulaires différentes provenant du même zygote . On les symbolise par un trait oblique entre les différents caryotypes ; une mosaïque normal-trisomique 13 s'écrit : $46, XY / 47, XY, 13 +$

La constitution d'une mosaïque résulte d'un accident qui s'est produit dans le zygote lui même après la fécondation .

On explique ainsi l'existence de jumeaux monozygotes hétérocaryotypes . Ils diffèrent par une seule paire de chromosomes . Lejeune en 1961 en a décrit la première paire : un garçon normal et sa soeur turnérienne (figure n°7) :



Plan de clivage des jumeaux

Figure n°7

- les chimères sont des organismes dont les cellules proviennent de deux zygotes ou plus distincts . Elles diffèrent donc des mosaïques par le fait que non seulement les caryotypes des différentes lignées sont différents , mais encore que leur contenu génique est différent .

Par exemple , si un ovule est fécondé par un spermatozoïde XX , et que son globule polaire soit fécondé par un spermatozoïde XY , on assistera à la formation d'une chimère XX/XY , aberration aboutissant à la naissance d'un hermaphrodite vrai (un testicule d'un côté , un ovaire de l'autre par exemple) .

2. LES ANOMALIES STRUCTURALES

Celles-ci sont le résultat de cassures chromosomiques. Il existe en effet , au bout de chaque chromosome une formation appelée le télomère qui empêche le chromosome d'être "collant" ; lorsqu'un chromosome est cassé , les deux extrémités situées de part et d'autre de la cassure deviennent "collantes" :

- les deux bouts peuvent se recoller de la même manière qu'auparavant : il n'y a pas d'anomalies ;
- si les deux bouts se recollent en sens inverse il se forme un chromosome dicentrique : c'est une inversion ; le chromosome est anormal mais le phénotype est normal .
- l'inversion péricentrique résulte de deux cassures situées de part et d'autre du centromère , suivies de recollement après que le segment intercalaire a subi une rotation de 180° ;
- quelquefois le morceau cassé ne se recolle pas et se perd . C'est une délétion avec une perte de capital génétique ;
- deux cassures peuvent être suivies de recollement avec perte du segment situé entre les deux cassures : c'est une déficience ;
- si la cassure se produit au milieu du centromère , il peut s'ensuivre une division anormale du centromère qui s'effectue dans le sens transversal avec pour résultat deux chromosomes dont l'un a deux bras courts et l'autre deux bras longs : ce sont des isochromosomes parce que leurs deux bras ont la même longueur .
- après une double cassure près des extrémités , les deux bras amputés peuvent se recoller , formant un chromosome en anneau ;

→ si une fracture casse un chromosome , l'un de ses fragments peut se recoller sur un autre chromosome qui a subi , lui aussi , une fracture : c'est une translocation .

Il existe plusieurs types de translocations :

- a) simple : transfert d'un segment terminal d'un chromosome sur un autre chromosome .
- b) réciproque : échange de segments terminaux entre deux chromosomes non homologues .
- c) par insertion : transfert d'un segment intercalaire à une autre position sur le même chromosome ou sur un autre .
- d) par fusion centrique : tout se passe comme si une cassure se produisait dans chacun des chromosomes à proximité des centromères avec formation d'un chromosome sub-métacentrique et d'un fragment centrique habituellement éliminé . Le caryotype est alors à 45 chromosomes .

Les translocations peuvent être équilibrées s'il n'y a pas de perte de matériel génétique ; les sujets qui en seront atteints auront un phénotype normal .

Mais , lors de la formation des gamètes , des anomalies vont apparaître , entraînant , après fécondation , des oeufs anormaux dont le phénotype sera perturbé . Par exemple , nous pouvons étudier le cas relativement fréquent du parent , ici la mère , porteur d'une translocation simple équilibrée : un chromosome de la 21ème paire est transféré , presque en totalité , sur un chromosome de la 13ème paire . Le phénotype est normal .

La mère pourra produire plusieurs sortes de gamètes au nombre de quatre (178) :

"nullo" 21

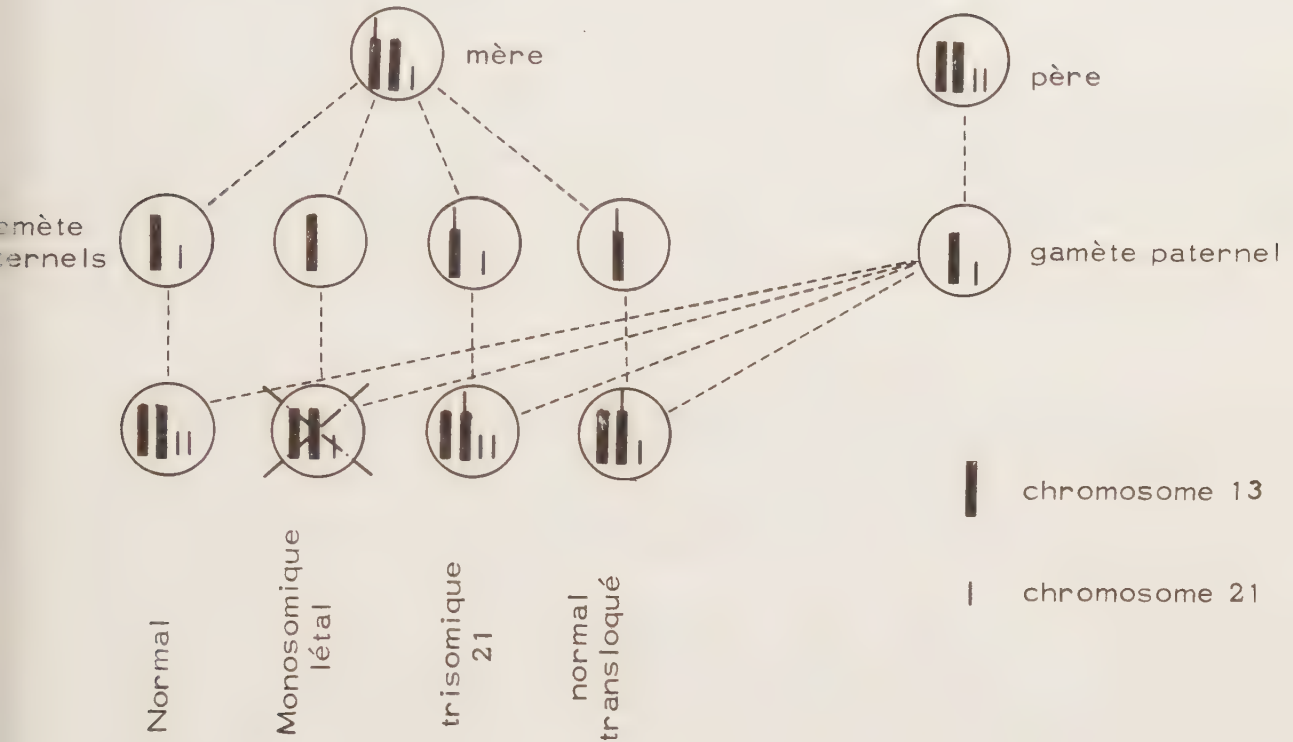
disomique 21

normal transloqué

Après la fécondation , les zygotes obtenus pourront être les suivants :

- normal
- monosomique 21 (létal)
- trisomique 21
- transloqué à phénotype normal

(figure n°8)



La monosomie étant létale , on peut admettre qu'un tiers des enfants seront trisomiques , du moins en théorie . On a en effet constaté . que , dans la pratique , la proportion retrouvée d'enfants trisomiques est d'un cinquième lorsque c'est la mère qui est porteuse de la translocation et d'un vingtième seulement lorsque le père est en cause . La seule cause qui ait été trouvée pour expliquer ces différences serait une moindre vitalité des spermatozoïdes porteurs de l'aberration .

Un intérêt évident découle de ce qui précède : une mère porteuse d'une telle translocation verra le risque de mettre au monde un enfant trisomique

passer d'un pour six cents , ce qui est admis comme étant le risque dans la population générale , et même un pour trois mille si la mère a vingt ans , à un pour trois ou même cinq , ce qui est loin d'être négligeable . Dans ce cas bien évidemment , le risque est indépendant de l'âge de la mère . On suspecte donc d'autant plus une translocation que la mère est plus jeune , et c'est dans ces cas-là que l'établissement du caryotype des mères offre le plus d'intérêt .

Le risque , pour les translocations équilibrées , de mal-ségrégation des gamètes est différent suivant la forme de translocation . L'étude de la ségrégation des gamètes doit être faite pour chaque cas particulier afin de déterminer le risque de récurrence d'une malformation donnée .

III. FREQUENCE DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

1. FREQUENCE DES ABERRATIONS EN GENERAL

Il est difficile de disposer de chiffres significatifs , cela pour plusieurs raisons : techniques longues , rareté des laboratoires qualifiés , difficultés d'obtenir des échantillons, que ce soient des produits d'avortement ou des prélèvements effectués sur des enfants dont la survie est en général très brève .

Pour Turpin et Lejeune (178) , la fréquence dans la population générale serait de 1 %.

Court Brown (43) , au cours d'une enquête effectuée sur 438 sujets sains , trouve une fréquence de 0,98 % pour le sexe masculin et de 0,88 % pour le sexe féminin .

Pour Sergovitch et collaborateurs (158) , la fréquence serait de 0,48 % . Cette étude a été faite sur tous les enfants nés en un an à l'hôpital

Victoria de London (Ontario) , soit sur 2081 cas .

Ce chiffre rejoint celui de Gérald et Walzer (70) , 0,48 % et celui de Lubs et Ruddle (108) , 0,50 % . Le chiffre de Ratcliffe (141) est un peu plus élevé , 0,57 % , mais il ne concerne que des garçons .

En réalité , la majeure partie des zygotes porteurs d'une aberration chromosomique sont éliminés sous forme d'avortements spontanés . Pour Carr (31) et J. et A. Boué (21) , environ 10 % des zygotes seraient porteurs d'une anomalie chromosomique . Sur 520 produits d'avortement dont ils ont pu établir le caryotype , ils dénombrent une aberration dans 267 cas , soit une fréquence de 51,3 %.

Pour Cohen (37) , 70 % des avortements des six premières semaines seraient dus à une aberration chromosomique ; ce pourcentage tombe à 30 % si l'on considère les dix premières semaines , et à 20 % si on l'étend à cinq mois .

Des variations de la fréquence d'apparition des anomalies chromosomiques constitutionnelles ont été signalées à plusieurs reprises (58) . Ces variations paraissent conduire à une accumulation des cas dans le temps et dans l'espace . Malgré l'absence de preuves formelles de ces variations , ces études ont un grand intérêt car elles laisseraient supposer un rôle possible de l'environnement .

De même des variations géographiques ont été relevées , mais , là encore , sans vraiment de preuves formelles . Il est d'ailleurs très difficile de séparer le facteur géographique du facteur ethnique souvent associé .

2. FREQUENCE DE LA TRISOMIE 13 EN PARTICULIER

La trisomie 13 est la plus rare des trois trisomies les plus courantes.

et 7 trisomies G.

Il est aujourd'hui admis qu'il naît environ un trisomique 21 pour 600 naissances et un trisomique 18 pour environ 4.500 naissances .

La fréquence d'apparition d'une trisomie est inversement proportionnelle à la longueur d'un chromosome . On attribue ce phénomène au trop grand bouleversement qui serait entraîné par une trisomie d'un grand chromosome , par définition porteur de nombreux gènes .

Le chromosome 21 est le plus petit des chromosomes , c'est le seul dont la trisomie soit viable .

La fréquence d'apparition de la trisomie 13 n'est pas la même pour tous les auteurs .

- pour Prader (140) en 1962 , la fréquence serait d'une naissance pour 4000 ; pour Smith (164) en 1964 , elle serait d'une pour 10.000 ; Marden (113) en 1964 trouve deux trisomies 13 sur 12.412 nouveau-nés étudiés ; Taylor (167) en 1968 pense que cette fréquence serait d'une pour 7.000 , alors que Conen (40) en 1966 avait trouvé le chiffre d'une pour 14.000 . C'est ce dernier chiffre qui est aujourd'hui admis comme étant le plus proche de la réalité . Si on l'admet , on peut considérer qu'il naîtrait environ en France une centaine de cas par an .

En théorie il devrait naître autant d'enfants porteurs de chaque malformation puisque les lois qui président à leur survenue sont les mêmes ; en fait , ces différences peuvent s'expliquer par la différence de létalité in-utero . En effet , la létalité est nettement plus forte dans le cas de trisomie 13 , entraînant un plus grand nombre d'avortements .

- Carr (31) en retrouve 13 cas sur 200 produits d'avortements. J et A Boué (21) ont étudié 267 produits d'avortements sur lesquels ils ont dénombré 38 trisomies 13 contre seulement 28 trisomies 21 ; ils comptaient dans la même étude 48 trisomies du groupe E .

- Roux (147) a examiné 32 embryons parmi lesquels il a trouvé 8 trisomies D

IV. FACTEURS ETIOLOGIQUES DES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

1. EN GENERAL

a) Facteurs génétiques

- une constitution en mosaïque de l'un des parents expose à l'apparition d'une anomalie chez les enfants .
- l'existence d'une translocation parentale favorise également la production de gamètes déséquilibrés , l'anomalie pouvant même porter sur une autre paire de chromosomes .
- l'hypothèse, émise par Penrose, de l'existence de gènes récessifs favorisant la non-disjonction n'a pu être prouvée .
- Franceschini (57) et coll. ont récemment découvert la présence de nombreuses fibres interchromatidiques composées de D.N.A. satellite qui a la faculté de se lier aux colorants et de devenir visible en fluorescence . Il émet l'hypothèse que la non-interruption de ces fibres lors de la méiose pourrait être la cause d'une non-disjonction . Il a remarqué , en effet , que les chromosomes impliqués le plus souvent dans les trisomies (13, 18 et 21) sont les plus fluorescents et contiennent par conséquent le plus grand nombre de fibres interchromatidiques .

b) Facteurs d'Environnement

- l'âge maternel

Il faut , avant d'étudier ce facteur , faire un bref rappel physiologique de la gamétogénèse :

- chez l'homme , il y a production continue de spermatozoïdes de la puberté à un âge avancé .

- chez la femme , au contraire , la méiose est étalée dans le temps : elle commence lors de la vie embryonnaire , et , à la naissance , il existe deux à trois mille ovogonies . La première division ne s'est pas terminée et la méiose stoppe pour ne reprendre qu'à la puberté , sous une incitation hormonale . La première division s'effectue alors , le premier globule polaire est expulsé et l'ovocyte I est constitué . Lors de la pénétration de l'ovule par le spermatozoïde , la deuxième division s'effectue et le deuxième globule polaire est expulsé . Chez la femme donc , les phénomènes sont beaucoup plus complexes , et le risque d'erreurs d'autant plus grand .

Harris a étudié la fréquence des chiasmas en fonction de l'âge de l'oeuf . Plus l'oeuf est vieux (donc la mère plus âgée) , plus le nombre de chiasmas est grand . Or , plus le nombre de chiasmas est grand , plus les chromosomes ont de mal à se séparer en deux chromatides filles , ce qui augmente le risque de non-disjonction .

L'âge maternel a été longtemps considéré comme le plus responsable des facteurs . En fait , il est surtout élevé pour les mères de trisomiques 21 , ce fait est bien connu . Mais pour les autres aberrations , ce n'est pas admis de façon aussi sûre .

Court Brown et coll. (44) ont montré que l'âge maternel ne jouait aucun rôle dans la survenue d'une monosomie X . La fréquence d'apparition des triploïdies paraît être plus grande chez les enfants de femmes jeunes .

- d'autres facteurs maternels semblent également favoriser la survenue d'anomalies . Ils ont été étudiés par J. et A. Boué (21) qui retiennent :

- la fréquence des cycles irréguliers et longs
- la lenteur du décalage de la courbe thermique
- la longueur de l'intervalle séparant le rapport fécondant de la fécondation elle même

- les suites d'avortement , de grossesse , où l'on constate fréquemment des cycles irréguliers .

- l'association d'auto-immunité et d'aberrations chromosomiques a été retrouvée à maintes reprises (58) .

Cette coïncidence peut relever de trois hypothèses :

- les aberrations favorisent l'apparition d'auto-anticorps,
- les auto-anticorps favorisent la production d'anomalies chromosomiques,
- les deux anomalies ont la même cause .

- les agents physiques peuvent déterminer des anomalies des chromosomes des cellules somatiques .

Uchida (179) a montré que les irradiations ionisantes augmentent le pourcentage de non-disjonctions chez la drosophile .

Uchida et collaborateurs (180) ont fait une étude sur 972 enfants nés de mères exposées à des radiations et sur 972 autres enfants de mères non exposées . Ils ont trouvé dans le premier groupe 8 trisomies 21 et 2 trisomies 18 , alors que dans le deuxième groupe ils n'ont trouvé qu'une trisomie 21 .

Sigler et collaborateurs (161) ont montré que les mères d'enfants trisomiques 21 avaient été plus souvent exposées aux radiations que les mères d'enfants normaux . Les agents physiques sont aussi responsables de cassures chromosomiques qui entraînent les anomalies de structure que nous avons vues .

- les agents chimiques provoquent aussi des accidents :

- les antimitotiques entraîneraient des cassures chromosomiques .
- les contraceptifs oraux ont été incriminés par Carr en 1965 (31)

Il a étudié les produits d'avortement de femmes n'ayant jamais pris la pilule et de femmes en ayant arrêté la prise dans les six mois précédant la conception . Le nombre d'aberrations graves

aurait été significativement plus élevé dans le second cas (30 % contre 5 %) . Depuis d'autres études ont été consacrées à ce sujet et ces chiffres n'ont heureusement pas été retrouvés .

Mais les contraceptifs oraux favorisent l'apparition de cycles irréguliers après l'interruption , ce qui est , nous l'avons vu , un facteur favorisant la survenue d'aberrations chromosomiques .

. Nielsen et collaborateurs (126) ont étudié les aberrations chromosomiques survenues lors de traitements de longue durée par le chlorpromazine , le perphénamine et le lysergide . Il en ressort que les deux derniers produits , un peu moins le chlorpromazine , ne sont pas dénués de toute action sur les chromosomes . Ils ont noté en effet : des fractures de chromosomes , des chromosomes dicentriques , et des chromosomes en anneau à un pourcentage significatif . Si ces anomalies atteignent des cellules sexuelles , elles peuvent avoir un rôle tératogène .

- les virus peuvent également entraîner des aberrations chromosomiques par non-disjonction ou par cassures .

Le virus de la rougeole en particulier a été tenu pour responsable de tels faits .

En conclusion , il apparaît que l'étiologie des aberrations chromosomiques constitutionnelles est mal connue , et l'importance de son étude est évidente . C'est en effet en connaissant mieux les facteurs étiologiques que l'on peut espérer diminuer la fréquence des anomalies chromosomiques humaines .

2. FACTEURS ETIOLOGIQUES PARTICULIERS A LA TRISOMIE 13

Aucun facteur jusqu'à présent n'a pu être retenu , du moins si l'on ne tient pas compte des trisomies par translocation où la transmission se fait par des lois génétiques connues .

Au sujet de l'âge maternel , Magenis (110) a publié une étude portant sur 172 cas . Il apparaît deux pics de fréquence , l'un autour de 25 ans , l'autre autour de 38 ans . Le premier correspond en fait au pic de population générale , donc aux cas indépendants de l'âge maternel alors que le deuxième pic paraît correspondre aux cas dépendant du vieillissement maternel .

OBSERVATION

UN CAS DE TRISOMIE 13

L'enfant C . . . Pascal , est né le 9/XI/1971 à 0 h 30. Il est admis au C.H.U. d'Amiens à 2 h 45 du même jour pour prématurité et syndrome polymalformatif .

Il s'agit d'un enfant né au terme de sept mois et demi d'une 5ème grossesse . Le poids de naissance était de 2,300 kg.

Antécédents Maternels

On note dans les antécédents un accouchement prématuré à 7 mois avec décès le jour même ; les quatre autres enfants sont vivants et en bonne santé.

Le père est âgé de 43 ans , la mère de 41 ans . La mère est suivie depuis dix ans pour dépression nerveuse et elle a pris pendant la grossesse les médicaments suivants :

- . amitriptyline
- . méprobamate
- . amobarbital
- . imipramine

D'autre part elle prenait la pilule⁺ depuis quatre ans et a continué à en prendre jusqu'au 2ème mois de sa grossesse .

Le début de la grossesse a été marqué par des métrorragies avec diagnostic biologique de grossesse négatif à 2 mois . Durant toute la grossesse un hypodéveloppement foetal et un excès de liquide amniotique ont été notés .

Histoire de l'enfant :

L'accouchement a été normal et céphalique ; le travail a duré 8 h ; l'expulsion 15 mn ; le liquide amniotique était abondant mais clair .

L'enfant a crié immédiatement et aucune réanimation n'a été nécessaire . L'attention a été attirée dès la naissance par de multiples malformations . On notait en outre quelques mouvements convulsifs .

Le placenta était normal ; il paraissait cependant un peu gros pour le terme (600 g) ; le cordon était normal .

Examen Clinique :

A l'arrivée dans le service , la trisomie 13 est d'emblée évoquée devant l'aspect de l'enfant . Par ailleurs l'état respiratoire n'est pas parfait : le score de Silverman est à 2 , la respiration est irrégulière . Il n'existe cependant pas de cyanose .

LES MALFORMATIONS

- au niveau de l'extrémité céphalique : (cliché 1)

- . aplasie cutanée du vertex , sous forme de petites plages cutanées prenant un aspect pseudo-nécrotique .
- . double fissure palatine séparée par un bourgeon médian , réalisant l'aspect en " gueule de loup " avec un bec de lièvre gauche .
- . implantation basse des cheveux et front fuyant .
- . oreilles petites , mal ourlées et implantées bas .
- . microphthalmie .
- . cou court et trapu .

- aux membres supérieurs :

- . hexadactylie bilatérale avec à gauche six doigts dont les 4ème et 5ème sont soudés , et à droite six doigts bien individualisés ; les mains sont



Cliché 1 : Enfant C. Pascal
Extrémité céphalique



Cliché 2 : Enfant C. Pascal
Organes génitaux



Cliché 3 : Enfant C. Pascal
Main droite



Cliché 4 : Enfant C. Pascal
Main gauche

courtes , carrées , ouvertes , les ongles sont bombants . (clichés 3 et 4)
 . les bras sont normaux .

- au niveau du tronc :

. on trouve au niveau des organes génitaux une hypoplasie de la verge avec cryptorchidie . Il n'existe pas de phimosis . (cliché 2)

- aux membres inférieurs :

. les hanches sont normales ainsi que les cuisses et les jambes .
 . les pieds sont courts et trapus avec une saillie excessive du talon en "piolet" . Ils sont cyanosés .

Le Reste de l'Examen :

- l'examen neurologique montre un tonus normal et des réflexes normaux .
 (néanmoins le réflexe de succion n'est pas retrouvé , peut-être est-ce dû aux malformations buccales) .

- l'enfant paraît normalement éveillé , et il n'existe pas de mouvements anormaux .

- l'examen cardio-respiratoire est rendu difficile par un important ronflement dû à la fissure palatine . Les bruits du coeur sont réguliers mais prédominant dans l'hémithorax droit ; les pouls fémoraux sont perçus normalement , le temps de recoloration est d'une seconde .

L'enfant est placé en couveuse sous oxygénation modérée et des examens complémentaires sont pratiqués .

Examens Complémentaires :

1. Le bilan sanguin montre les résultats suivants :

- glycémie : 0,26 g/litre
- natrémie : 138 mEq/litre
- kaliémie : 5 mEq/litre
- numération des hématies : 6.000.000 /mm³
- hémoglobine : 152 % (230 g/l)

- hématokrite : 70
- valeur globulaire : 1,20
- frottis : érythroblastes 2% , macrocytose
- numération des globules blancs : 25.200 /mm³
- formule blanche : neutrophiles : 65 %
 - éosinophiles : 4 %
 - basophiles : 0 %
 - lymphocytes : 26 %
 - monocytes : 0 %
 - myélocytes : 5 %
- indice d'Arneth : polynucléaires à 2 lobes : 32
 - polynucléaires à 3 lobes : 28
 - polynucléaires à 4 lobes : 27
 - polynucléaires à 5 lobes : 3

Il existe d'autre part de nombreux ponts de chromatine entre les noyaux .

- plaquettes : 110.000 /mm³
- le pH gastrique est de 2,5
- le groupe sanguin est : 0 positif .

2. Les examens radiologiques pratiqués confirment la dextrocardie mais ne révèlent pas de situs inversus .

- au niveau du crâne (cliché 5) il existe une zone d'aspect lacunaire , qui semble se situer en regard des lésions cutanées . Mais il ne faut pas oublier que cet enfant est prématuré et que cet aspect se voit , en dehors de toute malformation , chez le prématuré qui n'a pas encore terminé son ossification .

- aux membres supérieurs (clichés 6 et 7) on note :

- à la main droite , une ébauche de métacarpien soudé par sa base au 5ème métacarpien , et une phalange au niveau du doigt surnuméraire .



Cliché 5 : Enfant C. Pascal.

Cliché tangentiel de la voûte crânienne.

On note un aspect lacunaire au niveau du vertex.



Cliché 6 : Enfant C. Pascal
Radiographie de la main gauche. Phalanges au niveau du
doigt surnuméraire.



Cliché 7 : Enfant C. Pascal
Radiographie de la main droite. On remarque l'ébauche de

. à la main gauche , il existe trois phalanges au niveau de ce doigt , mais pas de métacarpien .

- aucune lésion n'est notée au niveau des membres inférieurs .

- au niveau du tronc (clichés 8 et 9) , on remarque une hypoplasie bilatérale des premières côtes prédominant à droite . Les onzième et douzième côtes sont présentes et normales .

- sur les clichés de bassin (clichés 10 et 11)

. l'angle acétabulaire est de 19° à droite et de 18° à gauche (on considère comme normal un angle acétabulaire compris entre 25° et 32°) .

L'angle acétabulaire de cet enfant est donc anormalement fermé .

. l'angle iliaque est de 55° à droite et de 58° à gauche , valeurs pouvant être considérées comme normales .

L'index iliaque est égal à :

$$\frac{18 + 19 + 55 + 58}{2} = 75$$

ce qui correspond aux valeurs normales , comprises entre 75 et 80 .

3. la recherche des hémoglobines foetales et embryonnaires n'a pu être effectuée , ni l'étude des dermatoglyphes .

4. Un caryotype a été effectué par le laboratoire de cyto-génétique de Mme le Professeur Vendrely . 19 cellules ont été photographiées et comptées ; sur ces 19 cellules , 18 étaient à 47 chromosomes , et 1 cellule , incomplète , était à 46 chromosomes . Le chromosome supplémentaire a été identifié com-



Cliché 8 : Enfant C. Pascal

Cliché du tronc. On remarque sur ce cliché.

- l'hypoplasie des premières côtes
- la dextrocardie.



Cliché 9 : Enfant C. Pascal

Cliché thoraco-abdominal.

L'hypoplasie des premières côtes est bien visible de même que la malrotation du colon.

Cliché 10 :

Enfant C. Pascal
Radiographie du bassin.
Calcul des angles acétabulaires :
- 19° à droite,
- 18° à gauche.



Cliché 11 :

Enfant C. Pascal.
Radiographie du bassin.
Calcul des angles iliaques :
- 55° à droite,
- 58° à gauche.

On note en outre sur ce cliché la malrotation intestinale.

me un chromosome du groupe D , de la 13ème paire pour plus de précision .

Le caryotype était donc : 47 , XY , 13 + .

Le caryotype des parents n'a pu être établi .

L'évolution a été rapidement défavorable et le décès de l'enfant est survenu à la 48 ème heure , dans un tableau d'insuffisance cardio-respiratoire aiguë , après de nombreux accès de cyanose .

Une vérification anatomique a été effectuée . Elle a confirmé l'existence de la dextrocardie et a mis en évidence d'autres anomalies :

- de multiples malformations cérébrales ont été découvertes en particulier une agénésie du rhinencéphale (absence de bandelettes olfactives) , ainsi qu'une aplasie du cervelet .

Le cerveau était d'aspect lisse , les circonvolutions étaient peu marquées .

- les organes abdominaux étaient en place ; l'estomac était à gauche de même que la rate . En revanche , il existait une anomalie de rotation du colon , avec aspect infarci des anses intestinales .

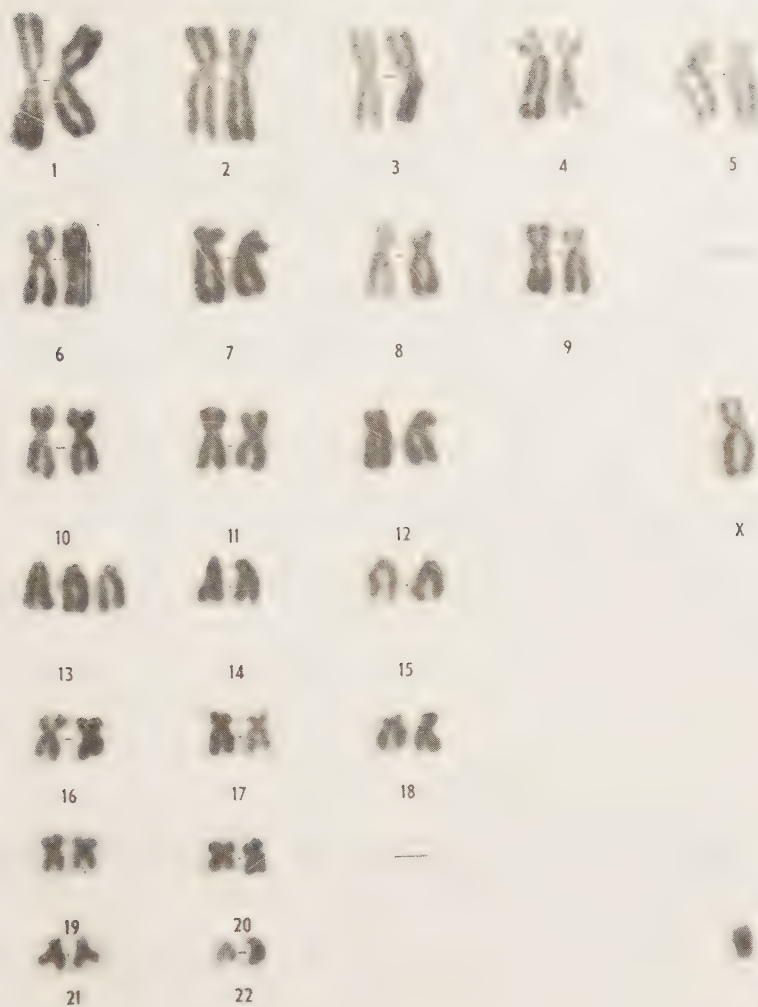
- les reins étaient énormes et bosselés , d'allure hydronéphrotique , mais sans dilatation urétérale .

- le coeur était gros .

Il existait une C.I.A. large de type ostium secundum avec retour veineux pulmonaire anormal (abouchement de la veine pulmonaire inférieure droite dans l'oreillette droite) .

On notait également une persistance du canal artériel .

En CONCLUSION , l'aspect clinique , radiologique et anatomique de cet enfant était en faveur d'une trisomie 13 . Le caryotype pratiqué a confirmé ce diagnostic .



Caryotype de l'enfant C. Pascal.

COMMENTAIRES . REVUE DE LA LITTÉRATURE

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. LE TABLEAU CLINIQUE

Certaines malformations sont très fréquentes et communes à toutes les observations publiées .

D'autres sont moins constantes et leur variabilité n'a jamais permis de décrire deux cas exactement semblables .

1. EXTREMITÉ CEPHALIQUE

C'est à ce niveau que prédominent les malformations .

a) la microcéphalie est habituelle , portant principalement sur la partie antérieure du crâne . Lafourcade (97) en retrouve 17 cas sur 20 , Niemann (121) , 17 sur 28 cas .

b) les tempes sont rétractées , le front est fuyant .

c) il existe au niveau du cuir chevelu de fréquentes aplasies cutanées situées le plus souvent dans la région du vertex . La fréquence de ces aplasies varie suivant les auteurs . Elle existe dans 5 cas sur 7 pour Moraine (119) . Pour Naud (120) et Kahn (89) , elle serait pathognomonique . Sénécal (157) , dans une étude portant sur 50 cas , en dénombre 20 , alors que Niemann en retrouve 10 sur 29 cas (121) . Pour Sabatini (148) , elle serait un signe d'orientation diagnostique lorsqu'elle coexiste avec d'autres malformations évocatrices .

Ces aplasies cutanées peuvent ou non être associées à une aplasie osseuse sous-jacente qui apparaît alors à la radiographie . Par ailleurs elles peuvent s'ulcérer ou saigner .

d) les oreilles sont en général implantées bas (26 cas sur 29 pour Niemann (121) , de même que les cheveux . Elles sont également mal ourlées .

On note aussi parfois l'absence de conduit auditif externe ou des anomalies siégeant à son niveau (32 , 119). Il semble exister une surdité mais elle est difficile à mettre en évidence chez ces très jeunes enfants .

Saito et collaborateurs(150) ont récemment étudié l'os temporal d'une fillette atteinte d'une trisomie 13 libre . Ils retrouvent de multiples anomalies de l'oreille moyenne et de la partie inférieure de l'oreille interne . L'aspect de la membrane tectoriale suggère une surdité dont l'origine est l'oreille interne .

e) les malformations faciales atteignent surtout les yeux et le massif maxillaire supérieur . L'élément essentiel est l'aplasie de la région médio-faciale , réalisant cliniquement des aspects variables : nez épaté , cébocéphalie , fissure palatine , bec-de-lièvre .

La gravité de ces malformations va généralement de pair avec celles du cerveau antérieur . Le défaut d'embryogénèse semble intéresser le mésoderme préchordal , qui induit l'évolution du prosencéphale et des structures médianes de la face . On peut d'ailleurs , avec Snodgrass et collaborateurs (165) , distinguer deux types de malades :

a. Les malades avec défaut de clivage du prosencéphale

Ce type de malformation a été décrit par De Myer à Indianapolis (46bis) . Nous nous en sommes inspirés dans le tableau suivant :

Cyclopie	Oeil unique Trompe	Hypo ou Agryation
Ethmocéphalie	Hypotélorisme Trompe	Ventricule Unique
Cébocéphalie	Pseudo-trompe Hypotélorisme	pas de Trigone , Septum pas de Processus Olfactif
Cébocéphalie et Fente Labiale	Pseudo-trompe Fente Uni ou Bilatérale	Fusion Frontale Partielle
Agénésie du Philtrum	Atrophie Narinaire Bourrelet Résiduel	Pas de Tige , de Bulbe Olfactif .

Bartholin (9) a peut-être décrit le premier cas de cyclopie en 1654 .

Dans une publication à la Société Française de Pédiatrie en 1973 , le Pr Piussant a classé les arhinencéphalies selon la date de l'atteinte intra-utérine :

" Nous remarquerons ensuite que les anomalies du développement embryonnaire du stomodaeum , qui sont liées au défaut d'induction du centre prosencéphalique , et que De Myer a magistralement décrit en cinq types , peuvent être également classées selon la date de l'atteinte intra-utérine .

- survenant dès la 4ème semaine , elle provoque un type I , II ou III par atrophie du bourgeon frontal , entraînant soit une trompe avec oeil unique et cyclopie totale , soit une trompe avec hypotélorisme extrême et ethmocéphalie , soit enfin une pseudo-trompe à une seule narine et soudée à la face avec hypotélorisme et cébocéphalie .

- survenant vers la 5ème ou 6ème semaine , elle entraîne un type IV ou V avec atrophie moyenne de la face selon qu'existe un nez mou sans cloison avec hypotélorisme et fente labiale supérieure ou un bourrelet incisif résiduel soulignant un nez quasi normal saillant au milieu de la fente labiale " .

b. Les malades sans défaut de clivage du prosencéphale

Les anomalies médio-faciales sont moins importantes , le bec-de-lièvre et la division palatine sont inconstants .

Dans ce cas les enfants ont tous un "air de famille " : leurs traits sont grossiers, l'élément le plus caractéristique étant un gros nez (157) , l'hypotélorisme n'est pas évident .

f) les anomalies oculaires sont un des symptômes essentiels de la maladie . C'est aussi l'un des plus constants . Bocquet (20) le retrouve dans 88% des cas .Elles sont constantes chez les sujets du groupe I de Snodgrass(119) .

Sur le plan clinique , on retrouve le plus couramment une microphthalmie (2 fois sur 3) avec au maximum une anophtalmie que Claude (35) rapporte dans 4 cas sur 37 .

Dans la plupart des cas où les dimensions du globe sont précisées , le diamètre antéro-postérieur est de l'ordre de 13 mm et le diamètre cornéen de 6 mm . Les paupières sont closes et difficiles à écarter ; la cavité orbitaire est de dimensions sensiblement normales .

Ce globe est presque toujours mal formé : la cornée est très convexe (71,152), épaisse , irrégulière , avec des zones d'opacité diffuse ; la conjonctive est hypertrophiée et fibreuse ;

Le colobome est également habituel (58) . Il s'agit d'un colobome inférieur qui porte sur l'iris , la choroïde et le nerf optique .

Le fond d'oeil est en général inexplorable .

Le cristallin , bien que souvent luxé dans la chambre antérieure ou postérieure , est le plus souvent relativement transparent (58) et la cataracte , lorsqu'elle existe , n'est pas totale .

Un strabisme et un ptosis ont été signalés dans quelques observations .

La cécité est absolue (119) .

g) en dehors de ces malformations faciales majeures , on note parfois :

- des hémangiomes plans qui sont fréquemment situés près de la ligne médiane du visage , du crâne et parfois du tronc .
- une aplasie relative du maxillaire inférieur (50 % des cas pour Castel(32)) .

2. LE TRONC

Celui ci est pratiquement normal . On remarque cependant de fréquentes hernies ombilicales ou inguinales .

Par ailleurs , Hecht (78) a démontré la présence d'anomalies des côtes et du pelvis sur le plan radiologique :

- hypoplasie de la première côte .
- agénésie de la 12ème côte , avec six vertèbres lombaires ; agénésie de la

11ème côte .

- angle acétabulaire plus fermé que normalement , avec angle iliaque normal .

On mentionne aussi dans quelques observations un diastasis des grands droits .

3. LES MEMBRES

a) les malformations siègent aux extrémités :

La flexion permanente difficilement réductible des doigts de la main est très fréquente , l'annulaire et le pouce recouvrant souvent les autres doigts .

L'hyperextension du pouce est cependant facile et s'accompagne d'une impression de détente de ressort .

La polydactylie est aussi très souvent notée (23 cas sur 41 pour Castel (32) et Claude (35)) ; Warkany (189) la retrouve dans 37 cas sur 45 de même que Génois (69) .

Le doigt surnuméraire est implanté au niveau du bord cubital de la main ou du bord externe du pied .

La polydactylie concerne habituellement deux ou trois des quatre extrémités . C'est souvent une ébauche appendue par un fin pédicule et son squelette est réduit à un point cartilagineux ossifié ou non (119) .

La convexité des ongles est exagérée dans le sens transversal (ongles bombés) .

Génois (69) trouve une syndactylie dans 25 % des cas , alors que pour Claude (35) , elle est exceptionnelle .

Au niveau des pieds , on note dans 50 % des cas , une déformation en "piolet" avec saillie calcanéenne (119, 35, 173) .

b) les dermatoglyphes :

Leur étude est rendue difficile par la fragilité des tissus et l'habituelle

flexion de la paume (Uchida (181)) ; la paume est souvent macérée , ce qui rend le relief des crêtes peu visible .

On peut les schématiser ainsi :

- pli palmaire transverse unique ;
- augmentation des arches et des boucles radiales ;
- déplacement du triradius vers le bord radial de la main ;
- ascension du triradius axial en t" .

Au niveau des pieds , Uchida a également noté la présence d'un arc en forme de S .

4. ANOMALIES VISCERALES

Les anomalies viscérales sont importantes et expliquent la courte survie des malades . Les plus graves sont cardiaques et cérébrales .

a) les malformations cardio-vasculaires

Elles sont pratiquement constantes . Neimann (121) en dénombre 21 sur 29 cas , Génois (69) 59 cas sur 66 , et Warkany et collaborateurs (189) trouvent 27 malformations cardiaques sur 32 autopsies .

Tous les types de malformations sont possibles , mais les plus fréquentes portent sur les septa , réalisant soit des C.I.V. , soit des C.I.A. (58) .

La C.I.V. est la malformation la plus fréquemment retrouvée par Bocquet (20) : 47 fois sur 96 cas , et par Taylor : 11 fois sur 21 cas .

La persistance du canal artériel est également fréquente , comme le montre l'étude faite par Lafourcade et collaborateurs (97) qui , sur 20 malformations cardiaques , retrouvent, parfois , associées entre elles :

- . 11 C.I.V.,
- . 6 C.A.
- . 5 C.I.A.

Dans une autre étude portant sur 29 cas Neimann (121) retrouve :

- . 10 C.I.A. ,
- . 12 C.I.V. ,
- . 8 C.A. ,
- . 5 dextrocardies ,
- . 3 dextropositions de l'aorte ,
- . 2 malformations valvulaires .

Dans quelques cas il existe une sténose pulmonaire orificielle, isolée ou associée à une dextroposition de l'aorte et réalisant alors une tétralogie de Fallot .

La dextrocardie est aussi fréquemment rencontrée , alors que sont plus rares :

- les lésions valvulaires ,
- les malformations des gros troncs vasculaires ,
- l'hypoplasie aortique ,
- une artériopathie mutilante et calcifiante du tronc de l'artère pulmonaire signalée par Cabanne et collaborateurs (28) ,
- une artère ombilicale unique (Snodgrass (165)) .

Par ailleurs , la constatation d'hémangiomes du cou , du dos et de la face est fréquente .

b) les anomalies cérébrales

Elles se traduisent cliniquement par de très fréquentes convulsions et apnées , une hypertonie des membres supérieurs associée à une hypotonie des membres inférieurs , des réactions nulles aux stimuli et une arriération mentale profonde .

L'aspect anatomique du cerveau est variable mais toujours anormal .

Le cerveau est presque toujours petit , même en dehors de toute autre malformation . La réduction de volume porte sur l'étage antérieur et notamment les lobes frontaux .

L'ARHINENCEPHALIE est présente dans 43 % des cas . Elle réalise une absence des bulbes et tractus olfactifs , c'est à dire du rhinencéphale antérieur , alors que le rhinencéphale postérieur est intact .

Le terme d'arhinencéphalie a été créé par Kundrat en 1882 ; mais actuellement , les neuro-anatomo-pathologistes préfèrent le terme "d'holoprosencéphalie alobaire " pour décrire les lésions majeures , réservant le terme d'arhinencéphalie aux simples atrophies et hypoplasies des voies olfactives .

Warkany et collaborateurs (189) retrouvent cette arhinencéphalie antérieure dans 27 cas sur 32 .

Les anomalies de clivage des structures médianes sont également fréquentes . On observe les lésions suivantes :

- absence de sillon inter-hémisphérique ,
- fusion des lobes frontaux ,
- agénésie des corps calleux ,
- hypoplasie frontale ,
- absence ou anomalies du vermis cérébelleux .

On retrouve également :

- une absence ou une hypoplasie de toutes les voies optiques accompagnant la microphthalmie ou l'anophtalmie signalée plus haut .

Sur le plan microscopique les lésions semblent , d'après les quelques rares études qui en ont été faites , beaucoup plus importantes que ne le laisserait prévoir l'aspect macroscopique (58) .

Le développement ectopique de tissus divers , semble , entre autres,

extrêmement fréquent .

c) les anomalies urinaires

sont également banales . Génois (69) en retrouve 44 fois sur 46 cas, Smith (163) 6 fois sur 7 et Bocquet (20) 55 fois sur 96 observations .

Ces anomalies consistent en :

- hydronéphrose ,
- reins polykystiques ; il s'agit de kystes découverts à l'examen histologique localisés surtout dans le cortex et d'origine le plus souvent glomérulaire mais aussi tubulaire aux dépens des tubes collecteurs (Bocquet (20)) ,
- une lobulation rénale de type foetal a été décrite (Claude (35)) , de même qu'un rein en fer à cheval (173) ,
- les anomalies urétérales sont très fréquentes , en premier lieu le méga-uretère : Claude (35) , 10 cas sur 37 , Génois (69) , 16 cas sur 34 .
On a décrit également un uretère bifide (Smith (163)) , un uretère en arrière de la veine cave .

d) les malformations génitales

- chez le garçon , la cryptorchidie est l'anomalie la plus fréquente : elle est retrouvée 8 fois sur 10 . On signale également une hypertrophie scrotale avec hypoplasie testiculaire , un hypospade .
- chez la fille , l'utérus est presque toujours bifide associé ou non à une duplication vaginale du fait d'anomalies de fusion des canaux de Müller .
Les organes génitaux externes sont normaux .
Une diminution du nombre des follicules primordiaux a également été signalée .

e) les autres malformations viscérales

sont le plus souvent intestinales :

- mal rotation de l'intestin ,
- diverticule de Meckel ,

- diverticulose colique ,
- sténose du cardia .

On note également :

- des anomalies des voies excrétrices hépatiques ,
- une vésicule hypertrophique sans obstacle ,
- des anomalies de lobulation du foie ,
- du tissu splénique ectopique ,
- une hyperplasie pancréatique ,
- une rate ou un pancréas surnuméraire ,
- une hernie diaphragmatique .

II. LES SYMPTOMES BIOLOGIQUES

Deux anomalies sont fréquemment retrouvées :

- la persistance d'hémoglobine foetale,
- les projections nucléaires des neutrophiles .

1. LA PERSISTANCE D'HEMOGLOBINE FOETALE

Huehns et collaborateurs (83) ont été les premiers à consacrer une étude à ce sujet . Ils ont découvert que , chez le trisomique , les hémoglobines normales A1 et A2 , formées respectivement de chaînes $\alpha_1 \beta_1$ et $\alpha_2 \delta_2$, sont remplacées par des hémoglobines foetales ou embryonnaires de type Gowers 1 ou Gowers 2 .

L'hémoglobine foetale F est de type $\alpha_2 \gamma_2$. L'hémoglobine Gowers 1 est de type ϵ_4 , l'hémoglobine Gowers 2 est formée des chaînes $\alpha_2 \epsilon_2$, et l'hémoglobine Barts est de type γ_4 . On sait que la chaîne β est fabriquée durant les premiers mois de la vie intra-utérine et que son taux augmente progressivement jusqu'à l'âge de six mois après la naissance . La chaîne γ , par contre est très abondante du 3ème au 6ème mois intra-utérins et son taux dis-

paraît très rapidement au cours des 3 premiers mois de la vie extra-utérine .

La chaîne δ n'est dépistable qu'entre le 2ème et le 3ème mois de la vie intra-utérine ; quant à la chaîne ϵ , embryonnaire , elle n'est toujours sécrétée qu'à des taux très faibles .

Normalement le sang du cordon contient (128) :

- 50 à 85 % d'hémoglobine F ;
- 15 à 40 % d'hémoglobine A1 ;
- moins de 1,8 % d'hémoglobine A2 ;
- moins de 0,5 % d'hémoglobine Barts ;
- pas d'hémoglobine du type Gowers .

Le sang d'un sujet porteur d'une trisomie 13 contient un taux trop élevé d'hémoglobines Barts et Gowers 2 .

Ultérieurement , on peut mettre en évidence une augmentation du taux d'hémoglobine F par rapport au chiffre considéré comme normal pour l'âge (139) . Pour Walzer (187) il existe en outre un abaissement du taux absolu d'hémoglobine A2 .

Ces différences entraînent une différence fonctionnelle car l'affinité pour l'oxygène est plus forte pour l'hémoglobine F que pour l'hémoglobine A .

L'existence à un taux anormal d'hémoglobine embryonnaire à la naissance et foetale dans les premiers mois de la vie de ces enfants porteurs d'une trisomie 13 traduit donc un profond retard de la maturation hémoglobinique .

On peut penser (22) que la trisomie 13 affecte le mécanisme encore mal connu qui remplace la synthèse de la chaîne ϵ par celle de la chaîne γ durant l'une des dernières phases de l'hématopoïèse .

Huehns en a donné diverses interprétations qui supposent la présence

des gènes de régulation ou de structure des chaînes de l'hémoglobine au niveau du chromosome 13 .

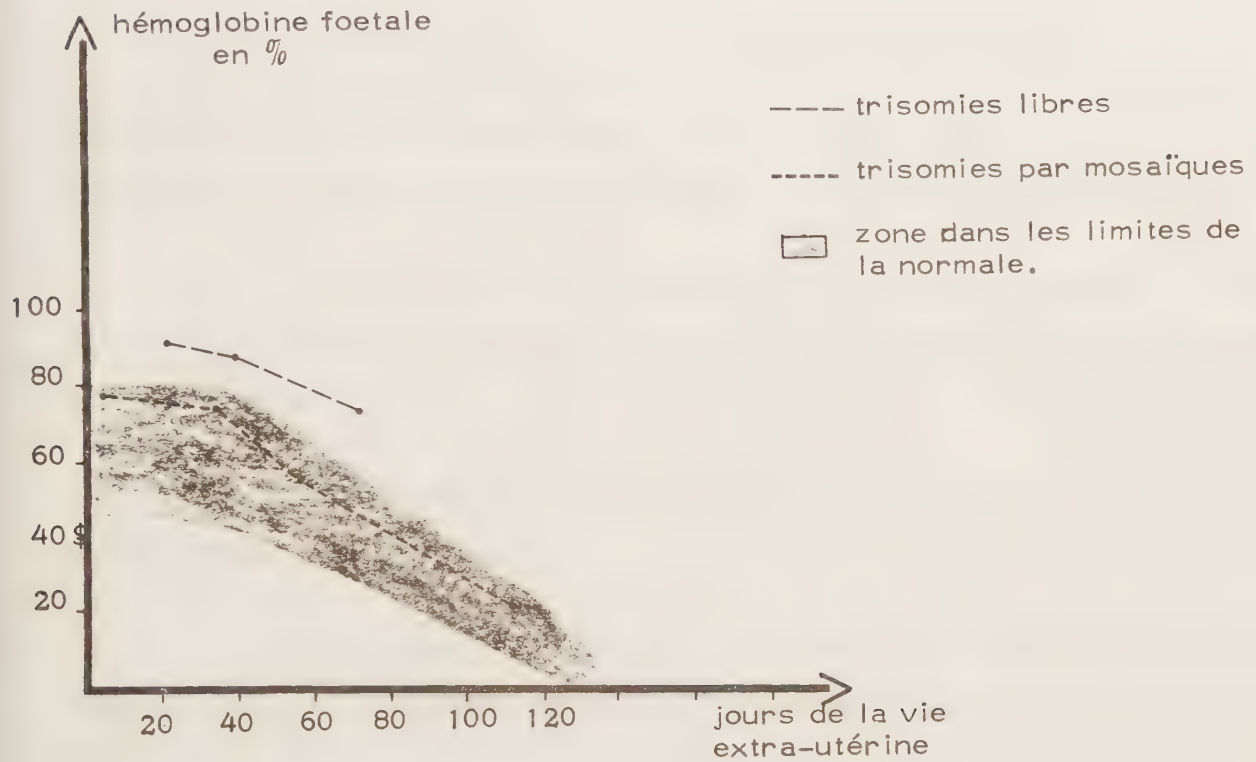


Figure n°9 : Courbe d'après Wilson (194)

Wilson (194) a établi la courbe du pourcentage d'hémoglobine foetale en fonction de l'âge , pour les trisomies libres et les trisomies par mosaïque . Il est remarquable que le pourcentage d'hémoglobine foetale se situe dans une zone normale dans les mosaïques alors qu'il est nettement plus élevé dans les trisomies libres .

2. LES PROJECTIONS NUCLEAIRES DES NEUTROPHILES

Hühns (84) les a également décrites en 1964 . Il a mis en évidence une atténuation de la lobulation nucléaire , un aspect grossier de la chromatine et surtout des excroissances de même nature que le noyau , Feulgen + , et reliées au noyau par un pédicule visible en microscopie photonique et électronique .

Ces excroissances , lorsqu'elles sont présentes , sont au nombre de 1 à 6 par cellule . Leur aspect évoque celui des "drumsticks" visibles sur les noyaux des polynucléaires des sujets féminins . Mais la taille des projections nucléaires est moindre (inférieure à 1,5 μ) , et leur pédicule est plus large .

Au microscope électronique les projections nucléaires sont limitées par une "unit-membrane" nucléaire normale à trois couches . Elles renferment du nucléoplasme .

Ces excroissances seraient dues à une anomalie membranaire au voisinage des pores nucléaires .

La présence de projections nucléaires est un phénomène constant chez les sujets atteints de trisomie 13 , mais on ne le retrouve que sur environ 25 % des cellules (Walzer (187) et Powars (139)) .

Chez le sujet normal , des formations identiques ont été décrites au niveau des noyaux des polynucléaires , mais avec une fréquence qui ne dépasse pas 10 % des cellules , et en nombre inférieur à 3 par noyau .

Chez le prématuré sain , cette fréquence est plus élevée , de même que chez le sujet atteint d'anémie mégaloblastique , de leucémie traitée par les anti-foliques , ou de comitiaux traités par des hydantoïnes .

Ces projections nucléaires correspondent peut être à un matériel hétérochromatique du chromosome 13 excédentaire , soit de la région paracentromé-

rique du bras long (200 , 154) , soit du bras court , ce dernier étant éliminé lors du phénomène de fusion centrique (187) .

Ces projections nucléaires disparaissent progressivement avec l'âge de l'enfant .

3. AUTRES ANOMALIES BIOLOGIQUES

La diminution de l'activité anhydrase carbonique des hématies a été décrite par Lee (101) mais le taux déjà faible chez le sujet normal ne permet pas souvent de comparer avec les nouveau-nés ou les nourrissons atteints de trisomie 13 (187) .

III. LE CARYOTYPE

Le caryotype confirme le diagnostic .

Plusieurs sortes de caryotype ont été décrites :

1° caryotype à 47 chromosomes

On retrouve la présence en triple exemplaire d'un chromosome du groupe D . Les techniques récentes ont permis de lui attribuer le n° 13 .

Le caryotype comporte donc 47 chromosomes , il s'agit d'une trisomie libre ; le caryotype s'écrit : 47 , XX , 13 + .

2° caryotype à 46 chromosomes

Il s'agit de translocation . Le chromosome supplémentaire est transféré sur un autre chromosome , du même groupe ou non .

Le premier cas en a été décrit en 1962 par Oikawa , Gromults et Hirshorn (127) .

Dans certains cas , l'un des deux parents est porteur de la translo-

cation mais celle ci est équilibrée , le nombre de chromosomes est de 45 . Leur phénotype est normal et la découverte de la translocation ne peut se faire que par l'étude du caryotype .

Le phénotype de ces enfants porteurs d'une telle translocation est le même , selon Lejeune et Turpin , que celui des trisomiques à 47 chromosomes . Cela s'explique par le fait que le capital génétique excédentaire est le même .

Taylor (168) , dans une étude portant sur 123 cas de trisomie D authentique , trouve 20 % de translocations .

Magenis (110) , dans une étude portant sur 221 cas , relève 14 % de translocations .

Si on ne considère que les mères non porteuses de translocations , c'est à dire les cas où la translocation apparaît primitive chez l'enfant , la fréquence est de 28 % pour les mères âgées de moins de 30 ans et de 6 % pour les mères âgées de 30 ans ou plus (168) ; pour Magenis (110) , elle est respectivement de 21 % et 8 % .

Taylor a aussi étudié les pourcentages respectifs de chaque translocation : on retrouve une translocation de type D / D dans 85 % des cas environ , en ne considérant toujours que les cas où la translocation est apparue chez l'enfant .

Taylor note aussi le faible nombre de translocations transmises : deux cas seulement sur vingt translocations pour lesquelles le caryotype maternel a pu être établi .

Magenis (110) a étudié la survie en fonction de la translocation : pour la translocation D / D par fusion centrique la survie est inférieure à sept mois , alors que dans les autres types de translocation , elle dépasse un an dans 8 cas sur 10 .

3° les trisomies partielles

Le chromosome surnuméraire est seulement représenté par un frag-

ment de chromosome , fragment qui peut être libre ou transloqué sur un autre chromosome . S'il est libre , le caryotype sera à 47 chromosomes , s'il est transloqué il sera à 46 chromosomes .

Dans ces cas de trisomie partielle , le phénotype sera variable en fonction du fragment surnuméraire présent . Plus le fragment sera grand , plus le phénotype sera perturbé et se rapprochera du tableau classique de trisomie D.

Zellweger (201) et Jacobson (87) ont décrit les premiers cas de trisomie partielle . Depuis , de nombreux autres cas ont été décrits et Yunis et Hook (199) ont essayé en 1966 d'établir la "carte" des loci des gènes responsables de chaque malformation du tableau de la trisomie 13 . Mais ils ne disposaient alors que de la méthode à la thymidine tritiée .

Avec l'étude de la structure en bandes des chromosomes , des progrès ont été faits , et , récemment , Escobar et collaborateurs (51 , 52) ont tenté de définir un syndrome clinique se rapportant à chaque partie du chromosome surnuméraire . En effet , il est maintenant possible de déterminer à quelle partie du chromosome correspond ce fragment .

Ils ont ainsi observé un enfant qui présentait une trisomie pour la partie proximale du bras long et un enfant qui présentait , lui , une trisomie pour la partie distale de ce bras long . Ils ont déduit de ces observations et d'autres similaires les conclusions suivantes : le micrognathisme , la microphthalmie , les colobomes , la fissure palatine ou le bec-de-lièvre , et la présence de projections nucléaires des neutrophiles seraient dus à la portion proximale , alors qu'on devrait à la portion distale la polydactylie , les malformations des pieds et l'augmentation du taux d'hémoglobine foetale .

L'espérance de vie serait également différente suivant le fragment considéré : elle serait plus longue dans les cas de trisomie pour le fragment distal .

4° les mosaïques

Depuis la première observation faite par Uchida (181) en 1962 , de nombreux autres cas ont été publiés , en particulier par Cohen , Warkany , Patau et Walbaum . Giraud (72) en 1967 , rapporte le cas d'une fille de deux ans et demi , polymalformée , porteuse d'une mosaïque à deux populations cellulaires , l'une à 45 chromosomes avec 5 grands télacentriques dont l'un anormalement long - il s'agit d'une disomie partielle avec translocation en tandem - l'autre à 46 chromosomes avec un grand télacentrique voisin d'un chromosome n° 3 , interprété comme une trisomie partielle par fusion centromérique D / D .

Plus récemment , Berger (17) a décrit le cas d'un garçon de 19 ans d'intelligence normale , présentant seulement des anomalies mineures des dermatoglyphes et du squelette . Il était porteur d'une triple mosaïque : 45 , XY , 13 - / 46 , XY / 47 , XY , 13 + .

Le phénotype de ces mosaïques est variable suivant la proportion de cellules normales , du moins lorsqu'elles sont présentes . Pour certains , le pourcentage de cellules trisomiques doit être d'au moins 50 % , alors que pour d'autres , il n'existe pas de parallélisme évident .

La survie de ces trisomiques par mosaïque est en général plus longue que celle des trisomiques libres .

Taylor (168) retrouve 11 cas de mosaïque parmi les 123 cas étudiés , soit 9 % . Parmi ces 11 cas , elle en trouve 8 qui associent une lignée normale à la lignée trisomique , et d'autre part 8 mères avaient moins de trente ans .

Ces chiffres rejoignent ceux de Magénis (110) .

5° les associations

La trisomie 13 , qu'elle soit libre ou transloquée , peut être associée à une autre trisomie , E ou G , ou même à une autre aberration chromosomique . Becker (12) en 1963 , France (56) en 1967 , Baccichetti (5) en 1968 par exem-

ple ont décrit de tels cas .

IV. L'ÉVOLUTION

L'évolution se fait vers la mort à plus ou moins brève échéance .

La moyenne de vie est de 131,7 jours (Conen (40)) .

V. LES FORMES CLINIQUES

A coté de la forme classique , avec ses variantes comme nous l'avons vu , qui correspond à la trisomie 13 libre , il a été décrit quelques cas n'entrant pas dans ce cadre et que l'on peut appeler des "formes cliniques".

Il s'agit dans ces cas-là de variations du caryotype , qui engendrent ces variations cliniques .

Ainsi , les trisomies partielles , nous l'avons vu , peuvent présenter différents tableaux suivant le fragment de chromosome en cause .

De même le phénotype est très variable dans les mosaïques .

La survie ne dépasse en général pas quelques mois , mais Marden (114) rapporte le cas d'une enfant de 10 ans .

Il faut aussi dire un mot des phénocopies . Il s'agit d'enfants qui présentent les symptômes d'une trisomie 13 , mais dont le caryotype est normal .

Willard (191) rapporte ainsi le cas d'un enfant atteint de malformations faciales , d'arhinencéphalie et de cardiopathie congénitale dont le caryotype était normal . Des cas semblables ont été décrits par Marshall (115) et Teller et Pfeiffer (171) .

Ces malformations peuvent peut-être être induites par une cause inconnue sur laquelle pourrait agir également la présence d'un chromosome supplémentaire . Ou s'agit-il d'une translocation minime que les nouvelles techniques devraient pouvoir révéler ?

Enfin , il faut parler du problème posé par la relation entre trisomie 13 et leucémie .

Schade et collaborateurs (154) rapportent le cas d'une trisomie 13 associée à une leucémie myéloïde congénitale . Il a été constaté par Gaudier et collaborateurs (67) , chez un trisomique 13 à 47 chromosomes , la présence d'une cellule à 48 chromosomes avec tétrasomie 13 .

Walbaum (183) rapporte un cas semblable .

L'interprétation la plus probable de ce phénomène semble être la duplication du surnuméraire , ce qui serait à l'origine d'évolution clonale vers un processus malin (Lejeune (106)) .

Cette duplication du surnuméraire a en effet été observée dans un certain nombre de cas d'évolution clonale du caryotype au cours des néoplasies . Un leucémique étudié par Lejeune et Berger (105) présentait des cellules de plus en plus anormales : trisomie 21 , puis apparition successive d'un puis deux chromosomes G surnuméraires , d'un puis deux chromosomes D surnuméraires , etc...

Berger (15) trouve chez des leucémiques myéloïdes chroniques des anomalies portant sur les chromosomes du groupe D : un ou plusieurs D en plus un D en moins .

Récemment , Hsu et collaborateurs (82) ont trouvé une trisomie D

dans des cellules de moëlle osseuse d'un sujet atteint de leucémie myéloïde chronique .

Il faut néanmoins remarquer que la vie de ces enfants ayant toujours été très brève , il n'a pas été possible d'étudier la fréquence d'apparition de leucémie chez les trisomiques 13 .

CONCLUSION

L'observation qui fait l'objet de notre thèse concerne un nouveau-né de sexe masculin , polymalformé , chez lequel a pu être mis en évidence un chromosome supplémentaire de la 13ème paire .

Nous y avons retrouvé les malformations caractéristiques du syndrome de Patau :

- à l'extrémité céphalique le bec-de-lièvre gauche avec fissure palatine ; les aplasies cutanées du vertex si évocatrices .
- aux membres , l'hexadactylie aux mains et les pieds "en piolet" .
L'étude des dermatoglyphes a malheureusement été impossible .
- les malformations viscérales rencontrées sont bien celles décrites par Patau , en particulier : la cardiopathie
l'arhinencéphalie ,
la mal rotation du colon .
- le décès est survenu à l'âge de 48 heures .

Bien que d'interprétation difficile , il convient de noter dans les antécédents un fait particulier , la prise de contraceptifs oraux durant les deux premiers mois de la grossesse de la mère , qui a par ailleurs reçu jusqu'au terme un traitement tranquilisant quotidien .

Au total , on retrouve bien le tableau classique de la trisomie 13 décrit par Patau et qui se caractérise par un syndrome polymalformatif prédominant au pôle céphalique accompagné de malformations viscérales graves .

Les observations rapportées de trisomie 13 sont nombreuses et comprennent :

- des trisomies libres ,
- des trisomies par translocation
- des mosaïques

De leur revue , on peut tirer quelques conclusions :

- la trisomie 13 est une affection qui reste rare , malgré les publications de plus en plus nombreuses . La fréquence peut se situer autour d'une naissance pour 14.000 .
- elle reste grave et le pronostic est fatal dans un délai de quelques mois en général . La survie plus longue ne peut être que le fait des progrès de la réanimation et du nursing , le traitement n'étant que symptomatique .
- mis à part quelques cas où la transmission se fait de façon héréditaire , sa prophylaxie en est impossible puisque l'origine de l'accident de la méiose qui en provoque l'apparition , est encore inconnue .
- l'influence de l'âge de la mère ne semble pas aussi importante qu'on l'avait cru tout d'abord . Nous remarquerons toutefois que dans notre cas , la mère est relativement âgée .
- il serait en revanche souhaitable , lorsqu'on note chez un individu la présence d'un signe isolé mais typique , d'établir un caryotype qui, seul, pourrait révéler une mosaïque ou une trisomie partielle , libre ou transloquée , chez ce " porteur sain " . C'est le seul cas où il serait possible de prévoir dans la descendance l'éventuelle survenue de cette redoutable aberration.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLERDILE P.W. et coll.
The 13 q syndrome
Amer. J. Human Genet., 1969 , 24 , 499-512

2. ARAKAKI D.T., WAXMAN S.H.
La trisomie D chez un cyclope.
J. of Ped. 1969, 74 , 620-622

3. ARDOUIN M. et coll.
Trisomies 13-15 . The ocular malformations.
Bull. Soc. Ophtalmo. France, 1971, 71, 813-816

4. ATKINS L. et coll.
Probable 3/13-15 chromosome translocation with D1 trisomy syndrome
J. of Ped. , 1965, 67, 874-877

5. BACCICHETTI C. et coll.
47-48 mosaicism in newborn with trisomy D.
Lancet 1968, 2 , 1397

6. BAGUENA R., FORTEZA G., AMAT E., et coll.
Un cas du nouveau syndrome : trisomie D .
Bull. Soc. Valenc. Ped. 1963 , 5 , 454

7. BARD H.
Postnatal fetal and adult hemoglobine synthesis in D1 trisomy syndrome
Blood , 1972 , 40 , 523-527

8. BARSY de Th. , VAN HEULE R., ADRIAENSSENS K.
Etude anatomo-clinique d'une trisomie 13-15.
Acta neurol. Psychiat. Belge , 1968 , 68 , 311-326

9. BARTHOLIN

Historiarum anatomicarum rariorum centuria III et IV .
Hafniae , P. Hakii , in 12 , 430, 1654.

10. BATTAGLINO G.

Le syndrome de Patau .
Fracastoro , 1969 , 62 , 539-541

11. BEAUVAIS P. , RUMPLER Y. , RUCH J.V. et coll.

A propos d'une translocation d'une partie des bras longs d'un chromosome 5 sur les bras longs d'un chromosome D (Bq- ,Dq+)
Arch. France Ped. 1969 , 26 , 695-704

12. BECKER K.L. , BURKE E.C. , ALBERT A.

Trisomie autosomique double .
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1963, 38 , 242-248

13. BELAISCH G. , DESPRES P. , PLAINFOSSE B. et coll.

Trisomie par translocation transmise t (13 q-14q) ; estimation des risques de récurrence .
Arch. France Ped. 1971, 28 , 865-874

14. BERGER R.

Aberrations chromosomiques et radiations ionisantes .
Rev. Europ. Et. Clin. Biol. 1970 , 15 , 375-380

15. BERGER R.

Leucémie myéloïde chronique et chromosomes .
Rev. Europ. Et. Clin. Biol. 1970 , 15 , 1000-1007

16. BERGER R.

Trisomie 13 .
Press. Med. 1971, 79 , 1969-1972

17. BERGER S.A. , NOVACK S.N. , RUSSOTO J.A.

D group chromosomal mosaicism occurrence in a patient with minor abnormalities .

J.A.M.A. , 1973 , 226 , 1110.

18. BETHLENFALVAY N.C. et coll.

Translocation trisomy D : 46 , XX , D - t (DqDq)

Pediatrics 1972 , 50 , 928-930

19. BLUM N. , GROUCHY de J. , ALISON F.

Deux cas de trisomie 13 avec persistance d'hémoglobine embryonnaire Gower 2 .

Ann. Genet. 1967 , 10 , 138-140

20. BOCQUET L.

Pathologie comparée des trisomies D et E .

Union Med. Canada 1968 , 97 , 907-923

21. BOUE J.G. , BOUE A.

Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains .

Press. Med. 1970 , 78 , 635-641

22. BROCK J.H. , MAYO O.

Persistence of foetal hemoglobins in trisomy 13 .

The Biochemical genetics of man , Academic Press. , London 1972 , 112-119

23. BUFFONT L. , MONTEVERDI R. , REBOA E.

Trisomie 13-15 avec arhinencéphalie. Rapport d'un cas .

Minerva ped. 1967 , 19 , 2146-2150

24. BUGNON C. et coll.

Un cas de cyclopie avec trisomie 13-15.

Ann. Ocul. 1972 , 205 , 1181-1194

25. BUMBALO T.S. et coll.

Observations neurologiques chez un sujet avec trisomie D1 associée à une translocation D/D .

Neurology 1967 , 17 , 818-822

26. BURDEA M. et coll.

Considerations on a case of trisomy 13-15.

Pediatrics, 1969, 18 , 45-50

27. BUTLER L.J., et coll.

Antenatal diagnostic of Patau's syndrome including a detailed pathological study of the foetus.

J.Med. Genet., 1973 , 10 , 367-370

28. CABANNE F. et coll.

Trisomie 13 et lésions des gros vaisseaux de la base du coeur .

Press. Med., 1967 , 43 , 2189

29. CAMPBELL J.B.

Abnormal siblings in patients with trisomy 13-15 and 17-18.

Milit. Med. 1969, 134, 513-515

30. CARPENTIER S. et coll.

Ségrégation familiale d'une translocation t (5p-13 q+)

Ann. Genet. Paris , 1972 , 15, 57

31. CARR D.H.

Chromosome studies in spontaneous abortions

Obstet. Gynec., 1965 , 26 , 308-326

32. CASTEL Y., ROCHE J., DARIDON F., VELY J.N., TESTARD M.

La trisomie 13 .

Ouest Med. , 1968 , 21 , 261-272

33. CATTOROZI G. , SCARPA P.

Un cas de syndrome de malformations avec trisomie D.

Minerva Ped., 1967 , 19, 2098-2099

34. CHEN Y.C.

Trisomy D1 with DqDq tandem translocation.
Amer. J. Dis. Child. 1971 , 122 , 535

35. CLAUDE N.

Contribution à l'étude de la trisomie 13-15.
Thèse , Paris 1965 , n° 370

36. COGAN D.G., TOICHIRO KUWABARA

Pathologie oculaire du syndrome de trisomie 13-15.
Arch. Ophtalmo., 1964 , 72 , 246-253

37. COHEN J.

Aspects cliniques des avortements génétiques humains .
Rev. Prat. 1970 , 20.

38. COLETTE C., MAIRE P.

Syndrome polymalformatif par trisomie 13 puis 21 chez deux enfants
d'une même fratrie .
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obst. France 1970 , 22 , 224-225

39. CONCA L. et coll.

Trisomie D associée à une maladie des inclusions cyto-mégali-
ques généralisées .
Minerva Ped. 1968 , 20 , 1640-1649

40. CONEN P.E., ERCKMAN B., METAXOTOU C.

Frequency and occurrence of chromosomal syndromes D1 trisomy.
Amer. J. Human. Genet. 1966, 18, 374

41. CONEN P.E. et coll.

The D syndrome
Amer. J. Dis. Child. 1966, 3 , 236-247

42. CORDIER J., RENY A., KAHN N.

Les signes oculaires de la trisomie 13.
Adv. Ophtalmo. 1971, 24, 174-202

43. COURT BROWN W.M., BUCKTON K.E., JACODS P.A. et coll.

Chromosome studies in adults.

Eugenie Laboratory Memorís , 1 vol. Cambridge University Press.,
London 1966.

44. COURT BROWN W.M., LAW P., SMITH P.G.

Sex chromosome aneuploidy and parental age.

Ann. Human Genet. 1969, 33, 1-14

45. CRANDALL B.F. et coll.

Trisomy 13 with a 13/X translocation.

Amer. J. Human. Genet. 1974 , 26 , 385-392

46. DEMYER et Coll.

Cébocéphalie à 46 chromosomes ; remarques sur la relation de la trisomie 13 avec l'holoprosencéphalie .

Ann. Ped. 1964 , 203 , 169

- 46 bis DEMYER W. , ZEMAN W. , PALMER C.G.

The face predicts the brain : diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly)

Pediatrics , August 1964

47. DIEBOLD J., BOUE J.G. , FAYOT-PETITMAIRE M. et coll.

Trisomie 13-15; étude anatomo-pathologique d'une forme rare avec ethmocéphalie .

Arch. Anat. Path. 1967 , 15, 277-287

48. EDWARDS R.G.

Analyse chromosomique des ovocytes des mammifères et de l'homme et origine de la trisomie chez l'homme .

Stérilité et Fécondité , Masson , Paris 1969 , 111-121

49. EMBERGER J.M. et coll .

Trisomie 13 en mosaïque avec isochromosome 46, XX/46, XX, 13-13qi.

Ann. Genet. Paris 1972 , 15 , 3

50. ENGEL C. et coll.

Aberrations chromosomiques dans les maladies malignes du sang.
 Union. Med. Canada 1969 , 97, 901-906

51. ESCOBAR J.I., SANCHEZ O., YUNIS J.J. et coll.

Trisomy for the distal segment of chromosome 13.
 Amer. J. dis. Child. 1974, 128, 217-220

52. ESCOBAR J.I. YUNIS J.J.

Trisomy for the proximal segment of the long arm of chromosome 13
 Amer. J. dis. Child. 1974 , 128, 221-225

53. FERRERO A.M. et coll.

A propos d'un cas de trisomie 13.
 Minerva Ped. 1973 , 25 , 338-342

54. FINE R.N. , WOO WANG M.Y.F. , HEATH C.W.J.

Projections nucléaires des neutrophiles dans le syndrome de trisomie
 13-15.
 Pediatrics 1965, 35, 712-714

55. FONTI F.E. et coll.

Trisomy 13-15. Description of four cases .
 Rev. Clin. Pediat. 1967 , 80 , 481-498

56. FRANCE N.E. et coll.

Trisomy D1 associated with X 0/XY Mosaicism.
 J. Med. Genet. 1967, 4 , 134-138

57. FRANCESCHINI H.P. et coll.

Fluorescence et non-disjonction .
 Nouv. Press. Med. 1973, 2, 2124

58. FRANCOIS J., BERGER R., SARAUX H.

Les aberrations chromosomiques en ophtalmologie.
 MASSON , Paris 1972

59. FRANCOIS J., HANSSENS M.

Les manifestations oculaires de la trisomie D1. Etude clinique et histopathologique .

Ann. Ocul. Paris , 1970 , 129 , 873-914

60. FRANCOIS J., HANSSENS M., COPPIETERS R.

Nouvelle observation histo-pathologique de trisomie 13-15.

Bull. Soc. Belge Ophtalmo. 1969, 153, 687-695

61. FRANCOIS J., MEETENS A., CARPENTIER G.

Microphthalmie et trisomie D.

Bull. Soc. Belge Ophtalmo. 1964 , 137, 294-303

62. FRYNS J.P. et coll.

Partial trisomy 13 : karyotype 46,XY,6-,+t (13q,6q).

Humangenetik , 1974, 21, 47-54

63. FRUTIGER P.

Arhinencéphalie avec annexes nucléaires (small clubs) des granulocytes neutrophiles et aberration chromosomique 13-15

Helvet. Paed. Acta 1968, 23, 668-673

64. FUJIMOTO A. et coll.

Trisomy 13 in two infants with cyclops.

J. Med. Genet. 1973, 10, 294-296

65. GARDNER D.G. et coll.

The oral and dental manifestations of trisomy D syndrome.

Oral Surg. 1972, 34, 87-94

66. GARDNER H.A. et coll.

Confirmation of antenatally detected trisomy D from saline aborted produce of conception .

Lancet 1974 , 1 , 751

67. GAUDIER B., PONTE C., WALBAUM R. et coll.
 Une nouvelle observation de trisomie 13 .
 Arch. Franc. Ped. 1968 , 25 , 239

68. GELLIS S.S., FEINGOLD M.
 Trisomy 13-15.
 Amer. J. Dis. Child. 1969, 118 , 483-484

69. GENOIS C.
 La trisomie 13. Etude clinique , anatomique et cyto-génétique .
 Thèse Lille , 1968

70. GERALD P.S. , WALZER S.
 Chromosome studies in normal newborn infants .
 In P.A. JACOBS, PRICE W.H. , and LAW P. , Human population
 cytogenetic , University press, Edinburgh , 1970

71. GINSBURG J., PARRIN E.V.D.
 Ocular manifestations in trisomy 13-15
 Arch. of ophtalmo. 1965 , 74 , 487-495

72. GIRAUD F., HARTUNG M., BRUSQUET Y., STAHL A., BERNARD R.
 Mosaïque chromosomique complexe : trisomie D / disomie partielle
 pour un grand télacentrique .
 Pédiatrie 1967 , 22 , 711-713

73. GROUCHY de J., CRIPPA L., GERMAN J.
 Etudes autoradiographiques des chromosomes humains. Cinq obser-
 vations de t (Dq Dq) familiales .
 Ann. Genet. 1970 , 13 , 19

74. HALBRECHT I., KLETZKY O., KOMLOS L. et coll.
 Trisomie D chez un cyclope ; rapport d'un cas .
 Obstet. Gynec. 1971, 37, 391-393

75. HALICIOGLY C.B. et coll.

Giemsa banding in the D1 trisomy syndrome.
 Humangenetik , 1972 , 16 , 251-259

76. HALL B., DAHLQUIST A.

Enzyme activity in D trisomy .
 Lancet , 1971 , 2 , 934

77. HECHT F., MAGENIS R.E. , LYONS R.B. et coll.

Translocation in the D1 trisomy syndrome.
 Ann. Genet. 1966 , 9 , 155

78. HECHT F. et coll.

Phénotype radiologique du syndrome de trisomie D1 . Anomalies des côtes et du pelvis .
 J. of Ped. 1965 , 87 , 870-874

79. HEIMANN K.

Modifications histo-pathologiques oculaires dans un syndrome de trisomie 13-15.
 Genetik , suppl. Klin. Monatsbl. Augenh., 1968 , 50 , 66-82

80. HOEHN H. et coll.

A chromosome 13q + in a patient with characteristics of the trisomy 13 syndrome .
 Humangenetik , 1971 , 13 , 34-43

81. HOEPNER J. et coll.

Ocular manifestations in trisomy 13-15. An analysis of 13 eyes with two new findings.
 Amer. J. Ophthalmo., 1974 , 74 , 729-737

82. HSU L.Y. et coll.

Trisomy D in a bone marrow cells in a patient with chronic myelogenous leukemia.
 Acta Haematol., 1974 , 52 , 61-64

83. HUEHNSE R., HECHT F., KEIL J.V., MOTVLSKY A.

Developmental hemoglobin anomalies in chromosomal triplication D1 syndrome .

Proc. Nat. Acad. Sci. 1964 , 51 , 89

84. HUEHNS E.R., LUTZNER M., HECHT F.

Anomalies nucléaires des neutrophiles dans le syndrome de trisomie D1
Lancet 1964 , I , 589-590

85. HUTTOVA M. et coll.

Patau's syndrome trisomy 13.

Cesk. Pediatr. 1971, 26 , 433-436

86. ISHMAEL J., LAURENCE K.M.

A probable cause of incomplete trisomy of the chromosome of the 13-15 group.

J. Med. Genet. 1965 , 2 , 136-141

87. JACOBSEN P., DUPONT A., MIKKELSEN M.

Translocation in the 13-15 group as a cause of partial trisomy and spontaneous abortion in the same family.

Lancet , 1963 , 2 , 584-585

88. JAMES A.E., BELCOURT C.L., ATKINS L., JANOVER M.L.

Trisomy 13-15.

Radiology 1969 , 92 , 44-49

89. KAHN C.

Trisomies 13-15 et 16-18.

Thèse Nancy , 1964 , 50

90. KAKULAS B.A., ROSMAN N.P.

13-15 trisomy in eight cases of arhinencephaly.

Lancet , 1965 , 2 , 717-718

91. KEITH C.G.
The ocular manifestations of trisomy 13-15.
Trans. Ophthalmo. Soc. U.K. 1966 , 86, 435-454
92. KOCH F., SANTAMOURISC , ULBRICH F.
Trisomy G+D chez un enfant présentant un syndrome de Rothmund .
Zschr.Kinderh. 1967 , 99 , 1-13
93. KRMPOTIC E., ROSNICK M.R., ZOLLAR L.M.
Consultation génétique . Absence de disjonction secondaire dans une trisomie 13 partielle .
Obstet. Gynec. 1971 , 37 , 381-390
94. KRUGER E., WITKOWSKI R., PIEDE U.
Partielle trisomie D1. Eine seltene Chromosomanomalie.
Humangenetik , 1968 , 6 , 181-188
95. LAFON R., EMBERGER J.M., MERIC A.M. et coll.
Trisomie 13 en mosaïque avec isochromosome 46,XX / 46,XX 13-13qi.
Arch. Franc. Ped. 1972 , 29 , 1120
96. LAFOURCADE J.
Les trisomies autosomiques .
G.M.F. 1968 , 75 , 931-947
97. LAFOURCADE J., BOCQUET L., CRUVEILLER J. et coll.
Aberrations chromosomiques et maladies humaines . Contribution à l'étude anatomique de la trisomie 13.
Soc. Med. Hôp. Paris , 1964 , 114 , 383-399
98. LAMY M.
Génétique médicale .
Masson , Paris 1971
99. LAZIUK G.I. et coll.
Diagnostic clinique du syndrome de Patau .
Vopr. Okhr. Materin. Det. 1973 , 18 , 83-88

100. LAZIUK G.I. et coll.
Analyse de 137 cas de syndrome de trisomie D.
Sov. Genet. 1974 , 7 , 1338-1349
101. LEE C.S.N., BOYER S.H., BOWEN P. et coll.
Retarded maturation in D1 trisomy.
Clin. Res. 1965 , 13 , 265
102. LEE C.S.N. et coll.
The D1 trisomy syndrome : three subjects with unequally advancing development .
Johns Hopkins Med. J. , 1966 , 118 , 374
103. LEJEUNE J.
Les aberrations chromosomiques chez l'homme .
Concours Med. 1962 , 84 , 1289-1294
104. LEJEUNE J.
Le phénotype Dr. Etude de trois cas de chromosome D en anneau .
Ann. Genet. 1968 , 11 , 79-87
105. LEJEUNE J., BERGER R.
Chromosomes et cancers .
XXème Congrès Ass. Ped. L. Franc., 1965 , 3 , 221
106. LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O.
Sur l'endoreduplication sélective de certains segments du génome.
C.R. Acad. Sc. Paris , 1966 , 263, 1880
107. LEVINE R.P.
Génétique .
Ediscience , Paris 1969

108. LUBS H.A. , RUDDLE F.H.

Applications of quantitative karyotype to chromosome variation in 4.400 consecutive newborns .
In JACOBS P.A. , PRICE W.H. , LAW P. , Human population cytogenetik, University Press. Edinburgh , 1970 .

109. LUBS H.A. , KOENIG E.U. , BRANDT I.K.

Trisomy 13-15 : a clinical syndrome.
Lancet 1961 , 1 , 1001-1002

110. MAGENIS R.E. , HECHT F. , MILHAM S.J.

Le syndrome de trisomie 13 . Etude sur l'âge des parents , le sexe et la survie .
J. of Ped. 1968 , 73 , 222-228

111. MALPUECH G. , MENUT G. , RAYNAUD E.J. , LAVIGNON A.

Trisomie libre concernant un petit acrocentrique chez un sujet féminin non mongolien . Trisomie 22 ou trisomie D partielle ?
Pédiatrie 1970 , 25 , 901-910

112. MANIGLIA A.J. , WOLFF D. , HERQUES A.J.

Surdité congénitale dans le syndrome de trisomie 13-15.
Arch. of Otolaryng. 1970 , 92 , 181-188

113. MARDEN P.M. , SMITH D.W. , Mc DONALD M.J.

Congenital anomalies in the newborn infant , including minor variations.
J. of Ped. 1964 , 69 , 357-371

114. MARDEN P.M. , YUNIS J.J.

Trisomie D1 chez un enfant de 10 ans . Neutrophiles normaux et hémoglobine foetale .
Amer. J. Dis. Child. 1967 , 114 , 662-664

115. MARSHALL R. , NEWNHAM R.E. , RAWSTON J.R. et coll.

Features of 13-15 trisomy syndrome with normal karyotype.
Lancet , 1964 , 1 , 556

116. MILLER J.Q., PICARD E.H., ALKAN M.K. et coll.
A specific congenital brain defect (arhinencephaly) in 13-15 trisomy.
New England J. of Med. 1963 , 268, 120-124
117. MILLER J.Q., SELDEN R.F.
Arhinencephaly encephalocele and trisomy syndrome with normal chromosomes .
Neurology 1967 , 17 , 1087-1091
118. MILUNSKY A., LITTLEFIELD J.W., KANFER J.N. et coll.
Prenatal genetic diagnosis
New England J. of Med. 1970 , 283, 1370-1381
119. MORAINE C., LAUGIER J., GRENIER B., DESBUQUOIS G.
Trisomie 13.
Ann. Ped. 1972, 19, 121-137
120. NAUD G., LEGENDRE P.
Trisomie 13-15 . Syndrome de Patau . Observation clinique.
Arch. Franc. Ped. 1965 , 22 , 1121
121. NEIMANN N., PIERSON M., GILGENKRANTZ S., OLIVE D., KAHN C.
La trisomie 13-15
Arch. Franc. Ped. 1964 , 21, 661-686
122. NEIMANN N.
La trisomie 13-15.
Arch. Franc. Ped. 1965 , 22 , 378-379
123. NEU R.L.
Trois générations et six membres de la famille avec trisomie 13q15q .
J. Med. Genet. 1973 , 10, 946
124. NEU R.L. et coll.
47,XX,13+ with Snodgrass phenotype II.Are different chromosomes associated with two clinical varieties of trisomy D.
J. Med. Genet. 1971 , 8 , 179-180

125. NEVIN N.C.
Two cases of trisomy D associated with adrenal tumours.
J. Med. Genet., 1972 , 9 , 119-122
126. NIELSEN J., FRIEDRICH U., TSUBOI T.
Chromosome abnormalities in patients treated with chlorpromazine ,
perphenamine and lysergide.
Brit. Med. J. 1969 , 3 , 634-636
127. OIKAWA K., GROMULTS , HIRSHORN
13-15 trisomy with translocation .
Comm. Pers. 1962
128. OSKI
Hematological problem of the newborn.
Sauders editor , 1966
129. OSTWALD P. et coll.
Cries of a trisomy 13-15 infant .
Develop. Med. Child. Neur. 1970 , 12 , 472-477
130. PARRINGTON J.M. et coll.
Patau's syndrome with D1 duplication deficiency derived from a mater-
nal D group pericentric inversion .
Ann. Human. Genet. 1971, 35, 35-45
131. PATAU K., SMITH D.W., THERMAN E., INHORN S.L. et coll.
Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome.
Lancet , 1960 , 1 , 790
132. PATAU K. , et coll.
Abnormal chromosome constitution in man as cause of multiple conge-
nital anomalies.
Obst. Ann. Amer. Meet. Soc. Nurmann. Genet., 1960
133. PENROSE L.S.
Introduction à la génétique humaine .
Armand Colin , Paris , 1962

134. PHILIPPE E., BOUE J.G.

Placenta et aberrations chromosomiques au cours des avortements spontanés .

Press. Med. 1970 , 78 , 641-646

135. PHILIPPE N., REQUIN Ch., COMBE R., GERMAIN D.

Un cas de cyclopie avec trisomie D.

Pédiatrie, 1972 , 27, 757-767

136. PICARD F., LESSARD M.

Formes cytogénétiques des anomalies gonosomiques rencontrées en pratique médicale courante .

Ouest Med. 1970 , 23, 1463-1469

137. PINKERTON P.H., PATH M.C., COHEN M.M.

Persistence of hemoglobin F in D/D translocation with trisomy 13-15.
J.A.M.A., 1967 , 200 , 647-649

138. POLANI P.E.

Autosomal imbalance and its syndromes , excluding Down's.

Brit. Med. Bull., 1969 , 25 , 81-93

139. POWARS D., ROHDE R., GRAVES D.

Foetal hemoglobin and neutrophil anomaly in the D1 trisomy syndrome.
Lancet 1964 n°7347, 1363-1364

140. PRADER A.

Die Klinik des Häufigsten chromosomalen Störungen
Helvet. Med. Acta., 1962 , 403-419

141. RATCLIFFE S.G., STEWART A.L., MELVILLE M.M., JACOBS P.A.

Chromosome studies in 3.500 newborn male infants.
Lancet, 1970 , 1 , 121-122

142. RECTEM V., BOURGEOIS J.M., MAILLARD E. et coll.
A propos d'un cas de trisomie 13 .
Pédiatrie, 1967 , 22 , 982-983
143. RECTEM V. et coll.
A propos d'un cas de trisomie 13 .
Arch. Franc. Ped., 1968, 25 , 239
144. ROCH L.M., PETRUCCI J.V., BARBER A.N.
Etudes sur le développement de l'oeil dans le syndrome de trisomie 13-15.
Am. J. Ophtalmo., 1965 , 60 , 1067-1074
145. ROMANACE J.P.
Trisomie 13 . A propos d'un cas en mosaïque.
Thèse Médecine Reims, 1970, n°19
146. ROSTAND B.
Les dermatoglyphes.
G.M.F., 1968 , 75 , 995-1016
147. ROUX Ch.
Etudes morphologiques des embryons humains atteints d'aberrations chromosomiques .
Press. Med., 1970 , 78 ; 647-652
148. SABATINI R., VAILLAUD J.C., DUTRUGE J., LAURENT C., SARROUY Ch.
Un signe d'orientation dans le diagnostic de trisomie 13 : l'aplasie cutanée du vertex .
Ann. Ped., 1966 , 42 , 436
149. SAGER C.A.
Tableau de la trisomie 13-15.
Arch. F. Kinderh., 1966 , 174, 66-70

150. SAITO H., OKANO Y., FURUTA M. et coll.
 Temporal bone findings in trisomy D.
 Arch. of Otolaryng., 1974 , 100 , 386-399

151. SANDO I.
 Persistence of stapedial artery on trisomy 13-15.
 Arch. of Otolaryng., 1972 , 96 , 441-447

152. SARAUX M. et coll.
 La trisomie 13 et son expression ophtalmologique .
 Arch. of Ophtalm., 1963 , 24 , 581-602

153. SARAUX M. et coll.
 Trisomy 13 : histologic study of ocular anomalies.
 J. Genet. Hum., 1966 , 15 , 303-310

154. SCHADE H., SCHOELLER L., SCHULTZE K.W.
 D Trisomie mit kongenitale myeloïscher Leukämie.
 Med. Welt. 1962 , 50 , 2690-2692

155. SCHERZ R.G. et coll.
 A typical exemple of 13-15 trisomy in a negro boy.
 Clin. Pediatr., 1972, 11 , 246-248

156. SCHETTLER D., KOBERG W.
 Connaissance et problème de Patau.
 Deutsche Zahn Zschr, 1969, 24 , 966-970

157. SENECAL J., BOGUAIS M.T., Le MAREC B. et coll.
 A propos de la trisomie 13 .
 Arch. Franc. Ped., 1968 , 25 , 114

158. SERGOVICH F., VALENTINE G.H., CHEN A.T. et coll.
 Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies.
 New. England J. of Med., 1969, 280, 851-855.

159. SERINGE P. et coll.
Manifestations oculaires mineures au cours d'une trisomie D par translocation 13 / 14.
Arch. of Ophthalmo. 1971, 31 , 497-516
160. SERVILLE F., BATTIN J.
Les aberrations chromosomiques des autosomes .
Bordeaux Med. ,1971,5, 1373
161. SIGLER A.T., LILIENFELD A.M., COHEN B.H. et coll.
Radiation exposure of parents of children with mongolism.
Bull. Johns Hopkins Hosp.,1965, 117, 374
162. SINGH D.N. et coll.
Partial trisomy 13 in a case of cyclopia with 13/14 translocation.
Clin. Genet.,1974, 5 , 218-222
163. SMITH D.W. , PATAU K., THERMAN E., INHORN S.L. et coll.
The D1 trisomy syndrome.
J. of Ped.,1963 , 62 , 326-341
164. SMITH D.W.
Autosomal abnormalities
Amer. J. Obstet. Gynec.,1964, 90, 1055-1077
165. SNODGRASS C.J.A.F. , BUTLER L.J., FRANCE N.E. et coll.
Le syndrome de trisomie 13-15.Analyse de 7 exemples.
Arch. Dis. Child.,1966 , 41 , 250-251
166. STOLL C., WILLARD D., DEMAY M., WEITZENBLUM S.
Les phénotypes de la trisomie 13 .
Pédiatrie 1973 , 28 , 265-270
167. TAYLOR A.I.,
Autosomal trisomy syndromes. A detailed study of 27 cases of Edwards's syndrome and 27 cases of Patau's syndrome.
J. Med. Genet. 1968 , 5 , 227

168. TAYLOR M.B., JUBERG R.C., JONES B., JOHNSON W.A.
Chromosomal variability in the D1 trisomy syndrome.
Amer. J. Dis. Child., 1970 , 120 , 374-381
169. TAYSI K. et coll.
Trisomy D and the cyclops malformations.
Amer. J. Dis. Child., 1972, 124 , 710-713.
170. TAYSI K et coll.
Duplication deficiency product of a pericentric inversion in man : a cause of D1 trisomy syndrome.
J. of Ped., 1973, 82, 263-268
171. TELLER W., PFEIFFER R.A.
Die Trisomie D1 als Ursache multipler Abortungen.
Z.Kinderheilk, 1964 , 89 , 36-48
172. TESCHKE R. et coll.
Anomalies de la rate avec infiltration du pancréas chez un nouveau-né porteur d'un syndrome de trisomie D1.
Zentralbl. Allg. Pathol., 1973 , 117 , 505-511
173. TESTARD M.
Contribution à l'étude de la trisomie 13. À propos d'un nouveau cas.
Thèse Médecine , Paris , 1969 n°803
174. THOMAS C. et coll.
A propos de la trisomie 13.
Bull. Mem. Soc. Franc. Ophtalmo., 1969 , 82 , 22-28
175. TOEWS H.A. , JONES H.W.
La cyclopie associée à la trisomie D et à l'agénésie gonadique .
Amer. J. Obst. Gynec., 1968 , 102, 53-56
176. TOWNES P.L., DEHART G.K., HECHT F., MANNING J.A.
Trisomy 13-15 in a male infant.
J. of Ped., 1962 , 60 , 528-532

177. TURPIN R., BERGER R.,
Maladies chromosomiques . Fréquence et facteurs étiologiques possibles des aberrations chromosomiques humaines constitutionnelles .
Union Med. Canada, 1969 , 97, 890-900
178. TURPIN R., LEJEUNE J.,
Les chromosomes humains .
Gauthier-Villars , Paris 1965.
179. UCHIDA I.A.
The effect of maternal age and radiation on the rate of non disjunction in drosophila melanogaster.
Canada J. Genet. Cytol., 1962, 4 , 402
180. UCHIDA I.A. , HOLUNGA R., LAWLER C.
Maternal irradiation and chromosomal aberrations.
Lancet , 1968, 2, 1045
181. UCHIDA I.A., PATAU K., SMITH D.W.
Dermal patterns of 18 and D1 trisomy.
Amer. J. Human. Genet., 1962, 14, 345
182. VAILLAUD J.C., MANESSERO J., AYRAUD N.
A propos de six cas cliniques d'aberrations chromosomiques chez l'enfant .
Nice Med., 1973, 11, 203-207
183. WALBAUM R.
La trisomie 13.
Concours Médical , 1968 , 90, 5111-5115
184. WALBAUM R., AMILLARD E.
Maladies par anomalies chromosomiques .
Nord Médical, 1970 , 68, 99-108

185. WALBAUM R., DEHAENE P. DUTHOIT F.,
Polydactylie familiale avec dysplasie neuro-crânienne .
Ann. Genet., 1967 , 10, 39-41
186. WALKER S. , HARRIS R.
Recherches dans une famille présentant une transmission d'aberrations
chromosomiques 13-15.
Brit. Med. J., 1962, 5296 25-26
187. WALZER S. et coll.
Changements hématologiques dans le syndrome de trisomie D1.
Pediatrics , 1966 , 38 , 419-429
188. WARBURG M., MIKKELSEN M.
Un cas de trisomie 13-15 ou syndrome de Bartholin-Patau.
Acta Ophtalmo., 1963, 41, 321-334
189. WARKANY J., SMITH D.W.
Congenital malformation in autosomal trisomy syndrome.
Amer. J.Dis. Child., 1966
190. WEBB G.C. et coll.
A partial D trisomy-normal mosaic female.
J. Med. Genet., 1971, 8, 522-527
191. WILLARD D. , SACREZ R., FRANCFORT J.J. et coll.
Trisomie D et pseudo-trisomie D.
Rev. de Ped., 1967 , 3 , 247-252
192. WILSON M.G.
Les syndromes de Rubinstein-Taybi et de trisomie D1.
J. of Ped., 1968 , 73 , 404-408

193. WILSON M.G. , MEINYK J.
Mosaïcisme avec translocation C/D de chromosomes normaux dans un syndrome de trisomie D1.
Pediatrics,1967, 40,842 846
194. WILSON M.G. , SCHROEDER W.A. , GRAVES D.A. , KACH V.D.
Hemoglobin variations in D trisomy syndrome.
New England J. of Med.,1967 , 277 , 953 958
195. WOOD B.G. et coll.
Trisomy of the 13 15 chromosomes group.
Nurs. Time,1970,66, 1459 1461
196. WYATT J.F.
Questionable diagnosis of D1 trisomy syndrome.
J. of Ped.,1973, 83, 177
197. YANOFF M. , FRAYER W.C. , SCHEIE H.G.
Signes oculaires chez un malade avec anomalies des chromosomes 13-15.
Arch. of Ophtalmo. ,1963, 70, 372 375
198. YU F.C. et coll
Trisomy 13 syndrome in chinese infants. Clinical findings and incidence.
J. Med. Genet.,1970 , 7, 132 137
199. YUNIS J.J. , HOOK E.B.
Desoxyribonucleic acid replication and mapping of the D1.
Amer. J.Dis. Child. ,1966 ,111, 83 89
200. YUNIS J.J. , HOOK E.B. , MAYER M.
Desoxyribonucleic acid replication pattern of trisomy D1 syndrome.
Lancet,1964 ,2 , 935 936

201. ZELLWEXGER H., MIKANO K., ABBO G.

Deux cas de malformations multiples avec aberrations chromosomiques autosomiques. Trisomie partielle D?

Helvet. Ped. Acta, 1962 , 17 , 290-300

202. ZVELZER W.W., THOMPSON R.I., MASTRANGELO R.

La preuve d'un facteur génétique dans la leucémiogénèse et les anomalies congénitales : aberrations chromosomiques dans l'ascendance d'un nourrisson atteint de trisomie D et de leucémie .

J. of Ped., 1968 , 72 , 367-376

203. ANONYME

Les maladies chromosomiques .

Lyon Med., 1967, 219, 127-136
